Les Secrets du Cœur

Recherche Cardiovasculaire

Conseil de recherches médicales du Canada
Medical Research Council of Canada

Les Secrets du Cœur

Recherche Cardiovasculaire

David Spurgeon

91-06332/

DESIGN: TURQUOISE DESIGN INC.

PHOTOGRAPHIE:

TED GRANT, PAGES 7, 25, 28, 42, 53, 64, 76, 84, 92, 103, 125.

MARTIN LIPMAN, PAGES 10, 13, 18, 29, 31, 36, 43, 50, 56, 70, 71, 77, 102, 116.

N° DE CATALOGUE : MR21-8/1991F
ISBN 0-662-96882-4
MAI 1991

CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES
DU CANADA,
OTTAWA (ONTARIO) CANADA,
K1A 0W9.

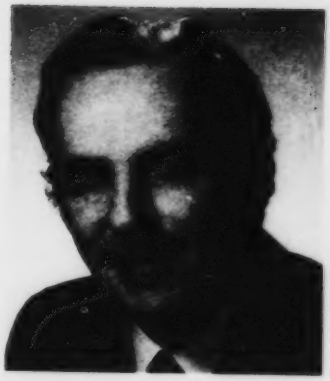
THIS PUBLICATION IS ALSO AVAILABLE IN ENGLISH.

PRÉFACE	Dr PIERRE BOIS, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA	4
INTRODUCTION	DAVID SPURGEON	7
CHAPITRE UN	LE CŒUR, UNE GLANDE ENDOCRINE	10
CHAPITRE DEUX	RATS, MINIPOMPES ET HORMONES LOCALES	28
CHAPITRE TROIS	LES PEPTIDES DANS LE CŒUR ET LE CERVEAU	37
CHAPITRE QUATRE	ÉTIREMENT DU MUSCLE CARDIAQUE, LIBÉRATION DU FNO ET VASOPRESSINE	43
CHAPITRE CINQ	AU-DELÀ DE LA PHYSIOLOGIE CLASSIQUE	51
CHAPITRE SIX	LES PROSTAGLANDINES ET LE CONTRÔLE DU CŒUR	57
CHAPITRE SEPT	MYOCARDIOPATHIE CHEZ LES BUVEURS DE BIÈRE DE QUÉBEC	65
CHAPITRE HUIT	LÉZARDS, SACS LYMPHATIQUES ET BALLONNETS CARDIAQUES	71
CHAPITRE NEUF	UN THERMOSTAT RÉGLÉ TROP HAUT	77
CHAPITRE DIX	LORSQUE DEUX CŒURS VALENT MIEUX QU'UN	85
CHAPITRE ONZE	HAMSTERS SYRIENS MYOCARDIOPATHIQUES	93
CHAPITRE DOUZE	LE MYSTÈRE ULTIME : LA MORT SUBITE	103
CHAPITRE TREIZE	ESSAIS CLINIQUES : L'OUTIL PARFAIT?	117
ÉPILOGUE		125

D'énormes progrès ont été réalisés au cours des dernières années dans le domaine des connaissances et du traitement des maladies cardiovasculaires. Malgré cela, ces maladies demeurent toujours la principale cause de décès au Canada. En 1988, selon les dernières statistiques disponibles, plus de 40 p. 100 de tous les décès au pays étaient dûs aux maladies cardiovasculaires, par contre en 1870 ce pourcentage atteignait 48,8. Vous

comprendrez donc mieux que la

lutte contre les maladies cardiovasculaires revêt une importance particulière pour le Conseil de recherches médicales du Canada (CRM) qui, avec les Fondations canadiennes des maladies du cœur, subventionne la majeure partie des projets de recherche dans ce domaine. Les projets présentés dans cette publication ne représentent qu'un échantillon des recherches sur le cœur effectuées dans tout le Canada; des considérations d'ordre pratique ne nous ont pas permis une étude exhaustive. Beaucoup d'autres études, toutes aussi méritoires et dignes d'intérêt, ne sont pas décrites dans ce livre. Mentionnons, par



exemple, les recherches de points sur la dérivation cardiaque ou raccordement à un cœur artificiel. Les travaux que nous vous présentons et qui, dans bien des cas, ont déjà eu des répercussions à l'échelle internationale, illustrent une partie de la contribution du Canada à ce domaine de recherche. J'aimerais remercier tous ceux et toutes celles qui ont généreusement contribué un temps précieux pour participer aux entrevues. J'espère que cet ouvrage vous aidera à comprendre ce qui est entrepris au Canada pour essayer de diminuer les souffrances causées par les maladies cardiovasculaires. Je souhaite aussi qu'il incite des chercheurs et des chercheuses, surtout les jeunes, à envisager une carrière en recherche. Les scientifiques interviewés ont parlé en toute franchise des satisfactions, mais aussi des difficultés rencontrées dans cette carrière. Leurs points de vue pourraient vous aider à vous former une opinion sur le niveau d'appui que reçoivent nos chercheurs biomédicaux; est-ce suffisant et est-ce approprié?

Le président, Conseil de recherches médicales du Canada, Pierre Bois

« J'espère que cet ouvrage vous aidera à comprendre ce qui est entrepris au Canada pour essayer de diminuer les souffrances causées par les maladies cardiovasculaires. »

« ...Les statistiques sont encourageantes. Ainsi, au cours des trente dernières années, le nombre de décès attribuables aux maladies cardiaques au Canada a diminué ... »

Cette année-là (1391) mourut soudainement le noble et galant comte de Foix. Le jour de sa mort, il avait chassé un ours toute la matinée et ce n'est que tard le soir qu'on finit par capturer et découper l'animal. Le comte et ses compagnons partirent au pas vers le village de Rion et descendirent de monture à l'auberge. Le comte se rendit à sa chambre qu'il trouva déjà parsemée de verdure; aux murs étaient suspendus des rameaux fraîchement coupés qui embaumaient et apportaient une certaine fraîcheur, car le temps était merveilleusement chaud, même pour le mois d'août. Il demanda qu'on lui apporte de l'eau pour se laver et deux écuyers s'avancèrent. Le comte se leva de son siège et tendit les mains. Mais à peine ses doigts, qu'il avait longs et élégants, eurent-ils touché l'eau froide que son teint changea. Il fut pris d'une oppression à la poitrine et, les jambes fauchées, retomba sur son siège en s'exclamant : « Je vais mourir; Seigneur Dieu, ayez pitié de moi! » Ce furent ses dernières paroles, bien qu'il ne mourût pas immédiatement. Il a beaucoup souffert et... en moins d'une demi-heure, il était mort.[1]

Six cents ans se sont écoulés depuis l'événement précité, sans que nous arrivions à percer le mystère de la mort subite due aux cardiopathies. Pour reprendre les paroles du Dr D. George Wyse, chef de la Division de cardiologie de l'Hôpital Foothills à Calgary (Alberta), « Quelqu'un pourrait se présenter à moi aujourd'hui et subir un examen, un électrocardiogramme et même une épreuve d'effort sur tapis roulant et tous les résultats seraient normaux; cette même personne pourrait, à la sortie de mon bureau, mourir subitement. Ces choses arrivent sans que nous puissions véritablement les expliquer. »

Nous sommes à une époque où les chirurgiens réussissent non seulement à pratiquer des opérations cardiaques, mais aussi des greffes entre humains, où le taux de mortalité attribuable aux maladies cardiaques et aux ictus a diminué de moitié au cours des 30 dernières années et où un scientifique fondamentaliste canadien du nom de de Bold a réussi pour la première fois à démontrer que le cœur n'était pas uniquement une pompe, comme on l'avait cru pendant des siècles, mais aussi une glande endocrine qui produit des hormones jusqu'ici entièrement inconnues.

L'opposition entre, d'une part, les progrès remarquables réalisés au cours du siècle présent en vue d'approfondir nos connaissances sur le cœur et le système circulatoire et, d'autre part, notre complète incompréhension de certains processus cardio-physiologiques fondamentaux, représente l'un des grands paradoxes de la médecine moderne. Le pessimiste dira que cela illustre bien la futilité des entreprises humaines. L'optimiste, de son côté, fort de l'appui des millions de malades qui ont profité des progrès de la médecine, dira que ce paradoxe prouve au contraire la nécessité de poursuivre encore plus assidûment les efforts de recherche.

Tout au long de l'histoire, le cœur a été considéré comme la source même de la vie. Dans son célèbre traité, *Textbook of Pathology* (édition de 1961), le grand médecin canadien William Boyd déclare:

« Notre langue témoigne bien de ce fait, en particulier les écrits des poètes. Le cœur figure dans nombre d'expressions; nous disons qu'une personne a le cœur brisé, qu'elle a le coeur sur les lèvres, qu'elle a le cœur à l'ouvrage. Le cœur produit 100 000 battements par jour et il se repose (pendant la diastole) deux fois plus longtemps. Nos connaissances de l'anatomie et de la physiologie du cœur ont atteint un niveau incroyable. Nous pouvons introduire des cathéters dans ses cavités, enregistrer les variations électriques du muscle cardiaque et estimer son activité enzymatique. Cependant, nous sommes toujours incapables d'expliquer comment il se fait qu'une personne qui souffre de fibrose étendue du myocarde ne ressente pas de fortes douleurs, alors qu'une autre meurt d'une insuffisance cardiaque soudaine qu'il est impossible d'expliquer adéquatement à l'autopsie. »

Jusqu'au milieu du siècle, le cœur était également considéré comme inviolable. Dans son ouvrage autobiographique intitulé *Cold Hearts: The Story of Hypothermia and the Pacemaker in Heart Surgery*, le pionnier de la chirurgie cardiaque au Canada, le Dr W.G. (Bill) Bigelow (voir p.15), rappelle les paroles de Theodor Billroth, un chirurgien viennois parmi les professeurs les plus influents de la deuxième moitié du XIXe siècle. « Quiconque tentera de pratiquer une opération sur le cœur échouera. » Cent ans plus tard, soit en 1949-1950, « les chirurgiens commençaient à peine à vaincre leur crainte du cœur, et leurs connaissances sur l'anatomie et la physiologie de cet organe étaient encore très limitées. Après tout, pourquoi étudier un organe sur lequel nous n'avons aucun contrôle? » Bigelow se souvient que durant ses travaux sur l'hypothermie (abaissement artificiel de la température du corps), qui a rendu possible la chirurgie cardiaque, un éminent professeur l'avait interpellé dans le corridor de l'hôpital pour lui demander : « Bill, croyez-vous vraiment que vous serez en mesure un jour de pratiquer avec succès une opération sur le cœur? »

Même si l'on sait maintenant que les cardiopathies existaient il y a bien longtemps (on a décelé des signes d'artériosclérose sur des momies égyptiennes), la véritable compréhension du processus pathologique est étonnamment récente. Selon le réputé cardiologue américain Paul Dudley White, ce n'est que vers le XVIe siècle que les cardiopathies en soi ont été reconnues. Par ailleurs, ce n'est que durant la deuxième moitié du XVIIIe siècle que les douleurs angineuses (causées par un rétrécissement des artères du cœur) ont été reconnues pour la première fois, et l'infarctus du myocarde (mort du muscle cardiaque causée par le blocage de son apport de sang) n'a été identifié qu'au début du XXe siècle [2]. Même au début du siècle présent, l'expression « crise cardiaque » était encore inconnue; on disait alors que les victimes d'infarctus du myocarde étaient frappées d'« apoplexie » ou souffraient d'une « indigestion aiguë. »

Dans son ouvrage *The History of Coronary Heart Disease*, J.O. Leibowitz précise certains faits et concepts qui ont mené à la reconnaissance de l'angine et de la myocardiopathie :

Dans l'Égypte antique, outre des données archéologiques, on trouve certains passages sur des personnes souffrant de douleur précordiale (abdominale) mettant leur vie en danger, par ailleurs, de nombreux passages bibliques font référence à des maladies du cœur, la grande majorité en des termes poétiques, mais certains ayant des connotations médicales; il y a aussi les recueils talmudiques qui traitent des malaises du cœur au sens pathologique, le concept d'Hippocrate de l'obstruction incluant l'obstruction vasculaire et la mention faite par ce dernier de la mort subite probablement due à un épisode d'angine. Nous arrivons ensuite à Galien qui nous fournit

une description anatomique précise des vaisseaux coronariens et de leur fonction nutritive, le syndrome gréco-romain de « morbus cardiacus » qui semble englober la notion ultérieure de choc... Enfin, au génie que fut Léonard de Vinci, nous devons la représentation illustrée des vaisseaux périphériques étroits et tortueux chez la personne âgée et la description de l'effet néfaste de cet état sur les tissus...

Selon Leibowitz, l'intérêt pour la cardiologie a augmenté au XVIII[e] siècle et on a alors commencé à écrire des manuels sur le cœur et ses maladies. Cependant, si l'on admettait que l'angine de poitrine et l'infarctus du myocarde étaient deux entités distinctes, il n'était pas communément accepté qu'un caillot sanguin combiné à un rétrécissement des artères coronaires puisse causer la mort du muscle cardiaque. Leibowitz rappelle les propos du D[r] James B. Herrick, un Américain qui fut un des premiers à répandre ce concept, longtemps après la présentation de ce qui est aujourd'hui considéré comme son ouvrage classique : « Lorsque le document a été présenté en 1912, une seule personne en a discuté, puis il a été oublié pendant six ans. » Cela avait eu l'effet d'un article anodin. Leibowitz poursuit : « Même plus tard, seul un petit groupe de chercheurs s'est intéressé à ce concept et ce n'est que dans les années 1930 qu'il a été accepté par l'ensemble du corps médical. »

Il a aussi fallu du temps avant que la profession médicale ne reconnaisse que les thromboses coronaires ne sont pas toujours mortelles. En 1933, le D[r] D.Evan Bedford écrivait : « Ce n'est que depuis vingt ans que nous savons que les thromboses coronaires sont souvent compatibles avec la vie et même la santé et que l'on peut dans bien des cas diagnostiquer cette maladie avec certitude durant la vie. »

Dans son ouvrage *My Life in Medicine*, White soutient que les maladies coronariennes comme telles ne pouvaient pas être très répandues au début des années 1920 et antérieurement, une allégation que certains contestent. White rappelle également que la plupart des chefs de file de la médecine considéraient encore la cardiologie (étude scientifique du cœur), durant les années 1920, comme une « préoccupation sans importance qui ne résultera probablement qu'en une perte de temps. »

La cardiologie est un domaine relativement nouveau au Canada. Dans une lettre adressée au D[r] Harold Segall en 1972, le D[r] David Baltzan affirmait que « cette spécialité n'existait pas dans l'Ouest du Canada il y a 50 ans. »

Nos connaissances sur la nature et le traitement des maladies cardiovasculaires ont véritablement commencé à progresser avec le développement et le financement des recherches biomédicales telles que nous les connaissons

aujourd'hui, depuis la Deuxième Guerre mondiale. La découverte des antibiotiques y a contribué. En effet, grâce à ces médicaments remarquables, à commencer par la pénicilline, introduite en thérapeutique durant la guerre, il est devenu possible de prévenir la fièvre rhumatismale. Les antibiotiques ont permis de guérir rapidement la fièvre causée par une infection à streptocoques qui provoquait la maladie. Au sujet de l'endocardite bactérienne, une maladie connexe, Boyd déclare :

Auparavant, cette maladie du cœur menait tout droit à la tombe... Aujourd'hui, grâce aux antibiotiques, nous pouvons la guérir ... Comme le faisait remarquer Maxwell Finland, c'est là une des grandes victoires des antibiotiques et de la chimiothérapie.

Depuis la Deuxième Guerre mondiale, les Canadiens se sont distingués dans l'avancement de la recherche sur les maladies cardiaques et leur traitement, en particulier dans le domaine de la chirurgie cardiaque. La docteure Maude E. Abbott (1869-1940), qualifiée par Segall comme « la plus éminente cardiologue canadienne », fut, de l'avis de White « parmi les plus grandes pionnières dans ce domaine, en intégrant à la médecine clinique les maladies cardiaques congénitales ».

L'utilisation de l'héparine – un anticoagulant présent dans l'organisme – dans le traitement de la thrombose, associé à l'hémodialyse, ainsi que dans la circulation extracorporelle lors des greffes d'organes et des chirurgies cardiaques, résulte de recherches menées par des Canadiens. C'est également à un Canadien, le Dr Bill Bigelow[3], de Toronto, que l'on doit l'utilisation de l'hypothermie lors des chirurgies cardiaques et la mise au point du stimulateur artificiel pour contrôler le rythme cardiaque. De son côté, le Dr Gordon Murray de Toronto a été le premier à remplacer par voie chirurgicale une section d'une artère coronaire; c'était au début des années 1940. Durant les années 1950, il fut le premier à fixer une autre artère à une artère coronaire. Par ailleurs, la première implantation d'une artère thoracique en vue d'améliorer l'apport de sang au cœur et, partant, de réduire les douleurs angineuses, a été réalisée par le Dr Arthur Vineberg de Montréal, une intervention qui a ensuite mené aux pontages coronariens. Les Drs Peter Olley et Flavio Coceani de Toronto ont été, quant à eux, les premiers à utiliser les prostaglandines dans le traitement des anomalies congénitales chez les bébés (voir chapitre 6). Enfin, la procédure mise au point par le Dr Bill Mustard de Toronto en vue de corriger les problèmes de circulation sanguine chez les « bébés bleus » a contribué grandement à l'avancement des interventions dans le cas des maladies cardiaques congénitales.

« On semble oublier qu'un décès sur deux au Canada est dû à une maladie cardiaque, une proportion bien supérieure au taux de décès attribuables au cancer et nettement supérieure au taux de mortalité par le SIDA... »

«...mais je crois que nous en savons assez pour affirmer que, de façon générale, plus votre taux de cholestérol est bas, en meilleur état de santé vous serez ...»

La préparation du présent manuel m'a amené à constater que le tableau des maladies cardiaques avait bien évolué au cours des 30 dernières années. En 1960, les anomalies congénitales décelées à la naissance, la fièvre rhumatismale, l'hypertension (haute tension artérielle) et l'athérosclérose (durcissement des artères), qui réduit l'apport de sang et peut provoquer une crise cardiaque, constituaient les quatre cardiopathies les plus répandues au Canada, de l'avis de chercheurs de tous les coins du pays que j'ai interrogés dans le cadre d'une enquête menée pour le compte du journal *The Globe and Mail* en collaboration avec les Fondations des maladies du cœur du Canada. Trois de ces anomalies, soit l'athérosclérose, l'hypertension et la fièvre rhumatismale, représentaient plus de 90 p. 100 de toutes les cardiopathies.

Aujourd'hui, en 1990, les personnes interrogées s'entendent pour dire que la fièvre rhumatismale ne constitue plus un problème de santé majeur au Canada. Comme le précise le Dr Michael Sole, directeur de la Division de cardiologie et du Centre de recherches sur les maladies cardiovasculaires de l'Hôpital de Toronto, « nous n'observons plus de cas de fièvre rhumatismale aiguë chez nos malades; en fait, cela fait bien des années que je n'en ai pas vu...» À cela le Dr Olley ajoute, « je crois que nous avons résolu le problème de la fièvre rhumatismale; à mon avis, nous pouvons dire que nous comprenons parfaitement cette maladie et que celle-ci a virtuellement été éliminée au pays .»

Nous ne pouvons toutefois pas en dire autant de l'hypertension et de l'athérosclérose, qui sont encore les problèmes cardiaques les plus répandus au Canada et dont les causes fondamentales demeurent inconnues. « Des progrès considérables ont été réalisés, précise le Dr Olley, mais, pour la plupart des malades, nous ignorons la cause véritable de l'hypertension. » Le Dr Wyse ajoute, « Nous croyons savoir dans une certaine mesure comment prévenir l'athérosclérose, mais nous n'en sommes pas absolument certains et nous ne sommes pas encore entièrement certains non plus des répercussions. Serons-nous un jour capables d'éliminer entièrement ou presque entièrement ces deux maladies (l'hypertension et l'athérosclérose)? Je l'ignore. »

Néanmoins, les statistiques sont encourageantes. Ainsi, au cours des 30 dernières années, le nombre de décès attribuables aux maladies cardiaques au Canada a diminué de 53 p. 100 chez les femmes et de 34 p. 100 chez les hommes, tandis que dans le cas des accidents vasculaires, la diminution est de 50 p. 100 pour les hommes et les femmes.

Ces chiffres indiquent que, même si nous ignorons les causes fondamentales de ces maladies et que certains traitements soulèvent encore des incertitudes, les recherches progressent dans la bonne direction. Non seulement

a-t-il été possible d'enrayer presque entièrement la fièvre rhumatismale chez les jeunes, mais nous disposons aujourd'hui de bien meilleurs traitements pour ceux qui ont contracté cette maladie il y a plusieurs années. Par ailleurs, bien que les causes de l'hypertension demeurent inconnues dans la plupart des cas, nous pouvons aujourd'hui contrôler beaucoup mieux cette maladie grâce aux recherches et aux nouveaux médicaments. « Il est très rare qu'un malade se présente dans une salle d'urgence parce qu'il souffre d'hypertension artérielle maligne ou d'une crise d'hypertension, indique le Dr Sole; de nos jours, ce genre de cas ne se présente plus ».

La cause de l'athérosclérose, de même que les effets du mode de vie sur la manifestation de cette maladie restent un mystère. Nos connaissances à ce sujet sont beaucoup moins probantes que ne le laissent entendre les annonces télévisées sur les céréales d'avoine et les aliments à faible teneur en gras. Aussi, même s'il est vrai que le nombre de décès dûs aux crises cardiaques et aux accidents vasculaires cérébraux a diminué et qu'il existe un lien entre les maladies cardiaques, le régime alimentaire et les autres aspects du style de vie, ces facteurs jouent un rôle différent d'une personne à l'autre. Comme le précise le Dr Wyse :

« Cette théorie peut s'appliquer à l'ensemble d'une population. Ainsi, il est vrai de dire que, si tous les habitants de l'Alberta fumaient moins, perdaient du poids, étaient en meilleure condition physique et contrôlaient mieux leur diabète et leur tension artérielle, il y aurait dans cette province moins de décès attribuables à des crises cardiaques. Je ne suis pas certain, toutefois, que les risques de mourir d'une crise cardiaque seraient moins élevés pour une personne en particulier qui respecterait toutes ces conditions. Il y a encore des choses que nous ne comprenons pas. Pourquoi par exemple se produit-il un rétrécissement des artères ? Ce phénomène se manifeste d'abord en silence. Nous savons, d'après les rapports d'autopsies pratiquées durant la guerre de Corée, que ce rétrécissement commence dès l'âge de 18-19 ans. Or, si une de vos artères est bloquée à 75 p. 100, ce rétrécissement existe sans doute depuis des semaines, des mois, voire des années. Alors, comment expliquer qu'à une journée et à une heure précises, il se produise un blocage complet de l'artère ? Pourquoi ce blocage ne s'est-il pas produit une journée ou deux semaines plus tôt ? Nous l'ignorons. Nous ne savons pas non plus comment déceler ces cas. Lorsqu'une personne n'a jamais ressenti de douleurs à la poitrine et n'a jamais manifesté de symptômes rattachés à un problème cardiaque, comment peut-on la dépister parmi la population en général ? »

Peter Olley partage cette opinion. « Il est certain qu'il y a encore beaucoup de choses que nous ignorons, mais je crois que nous en savons assez pour affirmer que, de façon générale, plus votre taux de cholestérol est bas, en meilleure santé vous serez. Nous devons donc tenter d'influencer la population dans le choix de son régime alimentaire, et l'inciter à inclure l'activité physique à son mode de vie et à choisir un régime qui abaissera son taux de cholestérol. Le problème se pose au niveau individuel. Nous avons tous eu à examiner des malades qui, en dépit d'un faible taux de cholestérol, ont souffert d'une crise cardiaque. Il ne fait donc aucun doute que le cholestérol n'est pas le seul facteur en cause. Cependant, lorsque nous examinons des populations dans leur ensemble, nous constatons que l'incidence des crises cardiaques et des accidents vasculaires est moins élevée dans les pays où le taux moyen de cholestérol est plus faible qu'au Canada. »

Il y a toutefois une chose dont nous sommes certains : les cardiopathies demeurent la principale cause de décès au Canada. Selon les données de Statistique Canada, les maladies cardiovasculaires ont été la cause de 41 p. 100 des décès qui se sont produits au pays en 1988. Le cancer suit loin derrière, avec seulement 27 p. 100, suivi des maladies respiratoires (8 p. 100) et des accidents (7 p. 100). Toutes les autres causes réunies ne représentent que 17 p. 100 du total.

En plus de provoquer la mort, les maladies cardiaques causent des souffrances personnelles dont on parle peu. Elles sont en outre fort coûteuses. Chaque année, ces maladies nécessitent des millions de jours d'hospitalisation. De plus, selon les estimations de la Fondation des maladies du cœur de l'Ontario, elles occasionnent des coûts qui peuvent atteindre jusqu'à 26 milliards de dollars par année au pays.

Récemment, certains de ceux qui participent à la lutte contre les maladies cardiaques au Canada ont exprimé la crainte que les Canadiens oublient la nécessité de poursuivre des recherches.

« Je consacre beaucoup de temps à la Fondation du cœur et nous sommes très inquiets de l'image que projettent les recherches sur les maladies cardiovasculaires au Canada, précise le Dr Olley. On semble oublier qu'un décès sur deux au Canada est dû à une maladie cardiaque ou à une hémorragie cérébrale, une proportion qui est bien supérieure au taux de décès attribuables au cancer et nettement supérieure au taux de mortalité par le SIDA. Bien que nous ayons réalisé des progrès énormes, il reste encore beaucoup à faire et il faudrait peut-être rappeler aux organismes fédéraux et au public que les maladies cardiovasculaires demeurent un important problème de santé publique. »

Cette publication vise à rappeler l'importance des maladies cardiovasculaires ainsi qu'à illustrer, au moyen des exemples qui suivent, les travaux entrepris par quelques-uns des plus éminents chercheurs du Canada dans le but de réduire les souffrances et les décès occasionnés par les maladies cardiaques.

Les trois premiers chapitres sont consacrés à une découverte canadienne, celle d'une hormone, le facteur natriurétique des oreillettes (FNO), produite par le cœur. Ce fait surprenant a attiré l'attention des scientifiques du monde entier et suscité de nombreux travaux dans ce domaine; ce qui, selon nous, augmentera nos connaissances du fonctionnement normal de l'appareil cardiovasculaire et de nombre de ses dérèglements. D'autres chapitres, comme le 4e et le 5e, traitent de recherches découlant de la découverte du FNO ou de phénomènes reliés à ce facteur.

Parfois, les projets décrits, comme ceux par exemple des chapitres huit et dix, relèvent de la recherche fondamentale pure, tandis que d'autres fois, tel au chapitre sept, ils sont hautement pratiques. Le plus souvent, ces deux formes de recherche sont combinées (se reporter aux chapitres six, neuf, onze et douze).

Le travail du Dr Réginald Nadeau, illustré au chapitre douze, démontre comment des concepts expérimentaux du domaine de la recherche fondamentale peuvent être appliqués directement au traitement des malades : non seulement ses études ont-elles clarifié les mécanismes à la base des arythmies, mais encore elles ont permis de trouver l'emplacement du cœur où ces maladies prennent naissance. « Nous avons essayé de marier les aspects de la recherche expérimentale et clinique très tôt dans notre cartographie du cœur et dans la chirurgie des arythmies », nous explique le Dr Nadeau.

A l'Université de Sherbrooke, les expériences du Dr Jean L. Rouleau nous en fournissent un autre exemple. En alliant ses expériences sur des animaux de laboratoire avec son travail clinique sur des patients ayant subi une crise cardiaque, il fait la lumière sur les signes visibles du succès d'une pharmacothérapie, tout en aidant à mieux traiter les malades. « Certains médicaments sont déjà utilisés sur des malades », indique le Dr Rouleau, « mais nous ne comprenons pas comment s'exerce leur action. C'est le cas notamment des bêta-bloquants. Ces inhibiteurs prolongent la durée de vie, surtout dans les cas de malades ayant subi un infarctus grave, mais nous ne savons pas pourquoi. Il est difficile de pouvoir en arriver à un traitement combinant plusieurs médicaments, si vous ne savez pas vraiment comment ils agissent. »

Enfin, le dernier chapitre offre une solution aux praticiens lorsqu'ils doivent décider des meilleurs choix s'offrant à un patient parmi toutes les pos-

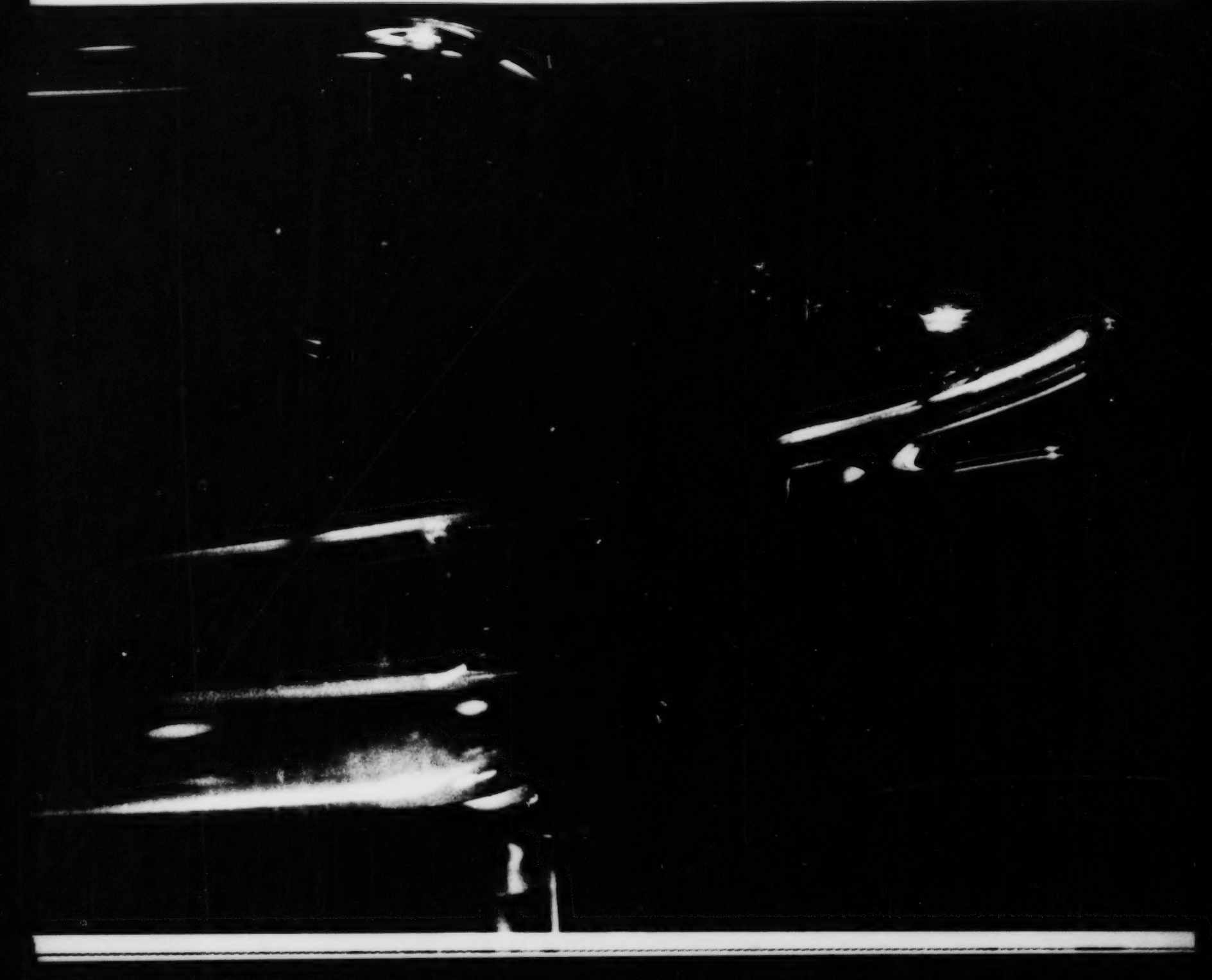
sibilités de traitement engendrées par toutes ces recherches médicales. Jusqu'à présent, l'essai clinique randomisé constitue l'outil le plus fiable pour juger des résultats d'une thérapie. Selon le Dr Martial G. Bourassa de l'Institut de cardiologie de Montréal: « Rien n'est parfait, mais un essai clinique bien planifié et bien exécuté permet d'éliminer toutes les erreurs systématiques et personne ne doute des résultats. »

[1] Froissart, Jean. *Chroniques* (environ 1400). Dans Leibowitz, J.O., *The History of Coronary Heart Disease*, London, Wellcome Institute of the History of Medicine, 1970 (abrégé)

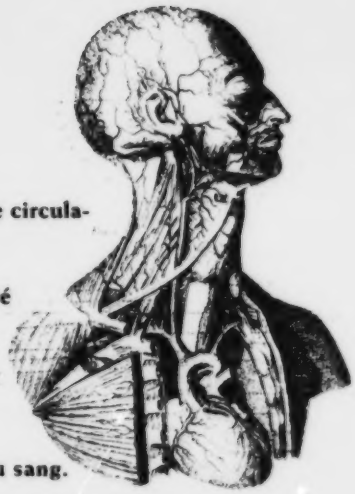
[2] Dans son ouvrage intitulé *Pioneers of Cardiology in Canada 1820-1970*, le Dr Harold N. Segall, de Montréal, cite Sir William Osler sur la rareté de l'angine de poitrine à la fin des années 1800; « durant les dix années où j'ai vécu à Montréal, je n'ai observé aucune incidence de la maladie, que ce soit à mon bureau ou à l'Hôpital général de Montréal. »

[3] Le stimulateur cardiaque artificiel produit des impulsions électriques régulières qui sont transmises aux électrodes implantées dans le cœur pour stimuler les contractions du muscle cardiaque chez les malades dont le stimulateur physiologique ne fonctionne pas normalement. Dans *Cold Hearts. The Story of Hypothermia and the Pacemaker in Heart Surgery*, le Dr Bigelow décrit comment le Dr John Callaghan, Jack Hopps, un spécialiste en génie électrique du Conseil national de recherches du Canada, et lui-même ont conçu « le premier stimulateur destiné à un usage continu chez l'humain et produisant un stimulus électrique physiologique contrôlé ne causant aucune lésion au muscle cardiaque. » Ce stimulateur a été mis au point dans le cadre des travaux de Bigelow sur l'hypothermie, pour résoudre les problèmes d'arrêt cardiaque lorsque la température corporelle d'un animal de laboratoire était abaissée à moins de 24°C. La présentation du compte rendu de leurs travaux fut un des points saillants du Congrès annuel des chirurgiens du *American College of Surgeons* qui s'est tenu à Boston, en octobre 1950. Dans un article publié dans *The Lancet* le 19 mars 1988, le chirurgien Hans Lagergren de l'Institut Karolinska de l'Hôpital universitaire de Huddinge, souligne que, depuis l'invention par cet établissement d'une technique d'insertion plus simple en 1962, « plus de 200 000 stimulateurs cardiaques sont implantés chaque année dans le monde entier et plus de trois millions d'implants veineux ont été mis en place. »

INTRODUCTION



CHAPITRE 1



Après la description faite par William Harvey en 1628 du système circulatoire humain, le cœur a pendant plus de trois siècles été considéré comme une simple pompe. Bien qu'accomplissant une fonction vitale, le cœur ne servait, croyait-on, qu'à assurer la circulation du sang.

LE COEUR, UNE GLANDE ENDOCRINE

En 1980, une découverte faite au Canada a changé pour toujours cette notion. Le Dr Adolfo J. de Bold, un chercheur d'origine argentine travaillant à l'Université Queen's, a en effet découvert que le cœur produisait une hormone, le facteur natriurétique auriculaire (FNO – facteur natriurétique des oreillettes). Il prouvait ainsi que le cœur n'était pas qu'une simple pompe, mais également une glande endocrine. Il s'agissait d'un concept révolutionnaire. Le Dr John R. Ledsome, du département de physiologie de l'Université de la Colombie-Britannique, déclara alors : « Je suppose que cette découverte a surpris encore plus que celle de l'insuline... Depuis vingt ans, nous cherchions cette hormone natriurétique; j'ai personnellement consacré beaucoup de temps à prélever chaque organe du corps pour tenter de découvrir l'origine de cette substance. Le cœur était le seul organe que nous n'ayons

« ...On se faisait du cœur l'image d'une île, un organe isolé...Nous avons compris aujourd'hui qu'il s'agit en fait d'un élément que l'on pourrait comparer à une péninsule... »

pas étudié. Que le cœur puisse produire une hormone était absolument renversant. »

Le Dr de Bold est aujourd'hui directeur du Centre de recherches de l'Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa, à l'hôpital Civic d'Ottawa. Après avoir travaillé pratiquement seul pendant des années pour déterminer le rôle des granules situées dans les oreillettes du cœur, il a découvert que ces granules sécrétaient une substance qui amenait le rein à excréter davantage de sodium dans l'urine (une fonction connue sous le nom de natriurie, d'où le nom de l'hormone). Le FNO est un puissant diurétique qui peut, entre autres propriétés, abaisser la tension artérielle.

Comme le laisse entendre Ledsome, on soupçonnait depuis longtemps la présence d'une substance ayant certaines de ces propriétés.

« La première observation sur les particularités dans le muscle des oreillettes (à savoir la découverte des granules qui produisent le FNO) remonte à 1955; à l'époque, personne ne savait ce que cela signifiait, déclarait récemment le Dr de Bold. Je suppose que c'est parce que personne ne voulait prendre le temps de trouver la réponse. J'avais l'avantage d'avoir une formation multidisciplinaire, ce qui m'a permis de faire beaucoup de choses, pour ainsi dire, par moi-même. »

Selon le Dr Geoffrey Flynn, du département de biochimie de l'Université Queen's, la découverte du Dr de Bold a ouvert la voie à un tout nouveau domaine de recherche, celui du cœur comme glande endocrine, bien différent de tous les autres travaux sur les maladies cardiovasculaires.

Le premier article du Dr de Bold sur cette découverte a été publié en 1981. L'isolation, la purification et la détermination de la séquence des acides aminés qui composent les peptides ont été décrites dans un article publié en 1983 par les Drs de Bold et Flynn (voir chapitre 3). Depuis, comme l'a indiqué le Dr de Bold lors d'un colloque tenu à Ottawa en 1990 (« A Decade of ANF Research »), quelque 3 700 articles ont été publiés sur le FNO.

Outre la possibilité de générer de nouvelles connaissances sur le cœur et le système circulatoire, la découverte du FNO a déclenché une activité fébrile au sein des compagnies pharmaceutiques désireuses de mettre au point un médicament qui pourrait reproduire les effets hypotenseurs du facteur natriurétique auriculaire, un marché potentiel de plusieurs milliards de dollars. Les chercheurs étroitement associés aux travaux sur le FNO croyaient que celui-ci pouvait devenir le « médicament antihypertensif du siècle ».

L'enthousiasme initial a toutefois été refréné, car on s'est vite rendu compte que le facteur natriurétique auriculaire, étant un peptide, ne pouvait être

administré par la bouche; tout comme l'insuline, le système digestif l'aurait détruit. Les sociétés pharmaceutiques se sont alors tournées vers d'autres approches, qu'elles explorent encore aujourd'hui. La première consiste à mettre au point un analogue qui résisterait au processus digestif. L'autre vise à produire de nouveaux composés capables de bloquer la décomposition du FNO dans l'organisme de manière à préserver son effet hypotenseur. L'Institut dirigé par le Dr de Bold fait l'essai de certains de ces composés dans le cadre d'épreuves cliniques.

Cependant, les nouvelles avenues de recherche créées par la découverte du facteur natriurétique auriculaire sont encore plus intéressantes.

« Cette découverte a déclenché un nombre incroyable de travaux, déclarait récemment le Dr de Bold. Non seulement disposons-nous d'une nouvelle hormone, mais aussi d'un tout nouveau concept; premièrement, le cœur est aussi une glande endocrine; deuxièmement, le facteur natriurétique auriculaire est une hormone dont le champ d'action est très large. En effet, cette hormone interagit avec presque toutes les substances de l'organisme qui interviennent dans le contrôle du volume sanguin et de la pression artérielle. On a également découvert que le facteur natriurétique auriculaire agissait selon un mécanisme de transduction unique. D'autres travaux ont révélé que ce facteur était non seulement présent dans le cœur, mais aussi dans de nombreux tissus, y compris le cerveau où il semble contrôler les besoins en eau et en sel; il a donc des effets sur le comportement. Enfin, ces peptides sont aussi présents dans des régions du cerveau qui, pour autant que nous sachions, n'ont rien à voir avec l'équilibre hydrique et électrolytique. Il s'agit donc en quelque sorte d'un peptide à usage universel. »

Le rapport publié par un chercheur japonais, Hisayuki Matsuo, qui affirme avoir découvert deux nouveaux peptides natriurétiques qu'il a désignés BNP (peptide natriurétique du cerveau) et CNP (peptide natriurétique de type C) ne fait qu'accroître la complexité du tableau. Ce chercheur fait référence aux trois peptides, tous distincts, comme étant des membres de la famille des peptides natriurétiques.

La question qui se pose est de savoir à quoi servent précisément toutes ces hormones découvertes récemment. Quel est leur mécanisme d'action, et comment s'intègrent-elles aux autres mécanismes de régulation de l'organisme?

La libération du facteur natriurétique auriculaire semble être provoquée par l'étirement des muscles auriculaires du cœur, bien que le mécanisme précis demeure inconnu. Ce phénomène apparaît plutôt singulier, car l'étirement des oreillettes est considéré comme un mécanisme assez grossier pour contrôler la production d'une hormone d'une telle importance.

Plus les chercheurs tentent de percer le mystère du facteur natriurétique auriculaire, plus la situation devient paradoxale.

« Nous en savons encore très peu sur la façon précise dont le facteur natriurétique auriculaire agit sur la circulation et le rein, précise le Dr Andrew Rankin de l'Université Memorial à Terre-Neuve. Comment ce facteur provoque-t-il la diurèse et la natriurie? Même après dix ans, nous sommes incapables de répondre avec certitude à cette question. Nous ne pouvons encore expliquer de façon certaine l'effet hypotenseur de cette hormone. Bien des aspects demeurent confus. »

Ledsome pose la question suivante. « Quel est le rôle du FNO dans le cerveau? Les récepteurs (auxquels se fixe le FNO) sont situés dans les régions du cerveau qui, nous le savons maintenant depuis 20 ans, interviennent dans le contrôle de l'excrétion de l'eau et du sel. Les sites de fixation dans le cerveau sont donc tous au bon endroit; cependant, nous ne savons pas si le facteur natriurétique auriculaire circule en fait dans le sang ou s'il agit sur les sites de fixation dans le cerveau, et nous ne savons pas comment le cerveau agit dans le contrôle du système vasculaire et des reins en réponse à ces signaux. »

« Il se pourrait également que les effets directs du FNO sur les reins ou les vaisseaux sanguins n'aient en fait aucun lien. Peut-être le facteur agit-il par l'entremise du système nerveux central. Ce facteur est aussi présent dans les yeux et dans les testicules; quel rôle y joue-t-il? Il est aussi produit en assez grandes quantités dans les poumons. Agit-il sur les mouvements, dans les deux sens, de l'eau dans les cavités aériennes ou les capillaires, ces mouvements de l'eau qui, on le sait, sont d'une importance vitale dans les poumons? »

Au départ, on a surtout étudié le facteur natriurétique auriculaire en tant qu'hormone libérée par le cœur et faisant office de messager chimique comme les autres hormones; les sphères de la recherche se sont depuis élargies.

Ou se sont rétrécies, selon le point de vue envisagé, car on explore surtout les récepteurs – les sites auxquels se fixe l'hormone. Ces derniers ont notamment fait l'objet de nombreuses discussions lors du colloque tenu à Ottawa. Peter Olley explique :

« Aujourd'hui, les gens décrivent des récepteurs pour tout ce qu'on peut imaginer et cela nous amène à la question suivante : « Dieu a-t-il vraiment fait les choses ainsi? Est-ce aussi compliqué que cela? C'est bien possible; toutefois, j'estime qu'il est très important d'être certain du bien-fondé d'une recherche avant de se lancer dans un projet qui coûtera des milliers de dollars et auquel il faudra consacrer deux à trois ans de travail. Des centaines de chercheurs travaillent actuellement sur le facteur natriurétique auriculaire, mais le

« D'aucuns pensent que nous sommes à l'ère de la collaboration, et qu'une personne seule ne peut plus, comme cela se faisait au XIXe siècle et auparavant, assimiler toutes les connaissances dont nous disposons actuellement. »

rôle exact de cette hormone demeure un mystère. On aimerait bien trouver une application pratique. »

Cette opinion est partagée par Sole qui souligne que nous connaissons maintenant les effets du facteur natriurétique auriculaire sur le rein et les vaisseaux sanguins (effet de vasodilatation). « Cependant, décrire ces effets et démontrer qu'ils sont essentiels à la régulation physiologique quotidienne de l'organisme sont deux choses entièrement différentes. Or c'est ce deuxième volet qui pose actuellement certaines difficultés. »

La portée du FNO est encore beaucoup plus vaste, selon Sole, car ce facteur produit à l'intérieur des cellules pourrait jouer un rôle important dans la croissance et le développement. On le retrouve d'ailleurs dans les cellules d'organismes primitifs. « Cette fonction régulatrice du FNO offre des perspectives intéressantes à explorer », dit-il.

Sole ajoute que le cœur n'est pas simplement un muscle. En effet, les myocytes ou cellules du muscle cardiaque ne représentent que 25 p. 100 des cellules du cœur; le reste est composé de différents types de cellules. « La matrice du cœur, ou la trame squelettique du cœur, la matrice de collagène dans laquelle reposent les cellules du cœur, suscite beaucoup d'intérêt. Cette matrice, loin d'être vague, est très organisée. On pourrait également parler d'une structure squelettique qui donne au cœur sa forme et qui joue un rôle dans les fonctions du cœur. »

« Au cours des 20 dernières années, les recherches sur le cœur ont bien évolué, notamment du fait qu'elles ne sont plus axées principalement sur les propriétés physiques du cœur en tant que pompe, mais portent plutôt sur les processus moléculaires qui contribuent à la croissance et au développement du cœur ainsi que sur les liens entre ces processus et ceux qui se déroulent dans d'autres tissus. »

« On s'est également rendu compte que le contrôle nerveux du cœur par les mécanismes réflexes et le cerveau est aussi très important. Il faut donc envisager la circulation comme un système de neurorégulation intégré dont le cœur n'est qu'en fait une des composantes. »

« Auparavant, on se faisait du cœur l'image d'une île, un organe isolé. Je crois que nous avons compris aujourd'hui qu'il s'agit en fait d'un élément, que l'on pourrait comparer plutôt à une péninsule, qui est rattaché au reste du système circulatoire et qui en dépend. Auparavant, nous ne tenions compte ni des nerfs, ni des vaisseaux, ni des points d'attache du cœur. »

Sole qui, au départ, s'était spécialisé en chimie physique, compare l'approfondissement de nos connaissances sur le cœur à l'évolution de la physique

des particules. « Il y a eu une époque où nous cherchions à décrire des particules de plus en plus fondamentales. Ce n'est que lorsque nous avons commencé à dégager une certaine compréhension que nous nous sommes mis soudainement à considérer ces particules comme des éléments faisant partie d'un ensemble plus grand; c'est alors qu'un certain ordre a de nouveau commencé à s'installer alors qu'au départ il semblait y avoir un désordre de plus en plus grand. Je crois que la même chose se produit lorsqu'on commence à disséquer les processus à l'échelle moléculaire. »

En tant que chercheur fondamentaliste, Adolfo de Bold partage des vues similaires.

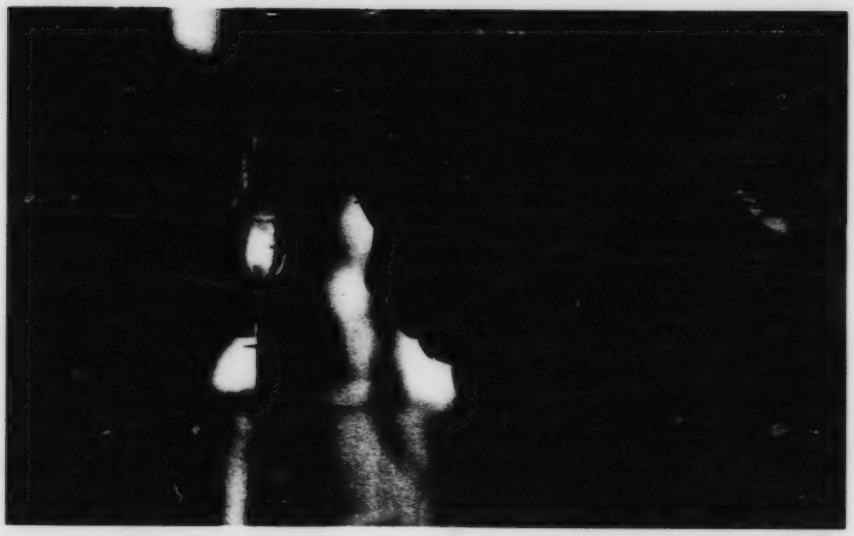
« Pour ce qui est de comprendre les principales causes des maladies cardiaques, dit-il, nous n'avons pas progressé beaucoup plus que dans le cas de nombreuses autres maladies. Pour être en mesure de s'attaquer véritablement à ces problèmes, il faut les résoudre au niveau fondamental. Les maladies cardiovasculaires, tout comme le cancer et le SIDA d'ailleurs, ont dès fondements moléculaires. Il ne s'agit pas ici d'éliminer un agent pathogène qui cause une infection que l'on peut guérir. Dans le cas des maladies cardiovasculaires comme du cancer, les causes, qui demeurent encore inconnues, se situent au niveau moléculaire. »

« Chose intéressante avec les recherches fondamentales menées au niveau moléculaire, les nouvelles connaissances qui en découlent s'appliquent d'une façon ou d'une autre à l'ensemble des maladies et des procédés physiologiques. Ainsi, il est probable que les résultats des études sur les contrôles génétiques dans le cas du cancer pourront également s'appliquer aux maladies cardiovasculaires ou, par exemple, à un trouble métabolique. Aussi les recherches fondamentales permettent-elles de faire progresser l'ensemble du domaine de la biologie. »

Quels effets ont eus les plus récentes découvertes en biologie moléculaire sur les maladies cardiovasculaires?

« Nous savons maintenant que tout ce qui produira une surcharge dans le cœur provoquera une série d'événements moléculaires. Nous sommes loin de comprendre ce phénomène, mais nous pouvons le décrire, du point de vue des gènes qui sont activés, des protéines qui sont synthétisées...nous sommes donc en train d'acquérir des connaissances très détaillées. L'étude de l'hypertrophie cardiaque (ou élargissement du cœur), par exemple, nous a appris que les hypertrophies n'étaient pas toutes similaires au niveau moléculaire. Différents stimulus provoquent la production de différentes protéines dans le cœur. »

« Qu'est-ce que cela signifie? Ces données semblent indiquer qu'on ne peut traiter tout le monde de la même façon, tout comme on ne peut affirmer



« Pour ce qui est de comprendre les principales causes des maladies cardiaques, dit-il, nous n'avons pas progressé beaucoup plus que dans le cas de nombreuses autres maladies. »

que tous les cancers sont identiques. Il s'agit là d'une nouveau concept très important à comprendre. Je suis certain que les traitements évolueront en fonction de ces types de réactions. »

Établissant un lien entre ces idées et sa découverte de l'hormone du cœur, le Dr de Bold ajoute : « Nous avons décidé d'étudier le muscle des oreillettes du cœur, car nous avons remarqué au microscope que les cellules de ce muscle présentaient des différences, dont la principale venait de la présence dans ces cellules de granules de stockage que l'on ne retrouve habituellement que dans les cellules endocrines. Cette différence était connue de tous. Cependant, nous ignorions alors complètement si l'étude de ces granules mènerait à la découverte d'un phénomène physiologique nouveau ou d'une approche thérapeutique nouvelle ou si elle aurait des retombées industrielles. »

« Pour l'optimiste, il y avait une hormone à découvrir absolument; pour le pessimiste, il n'y avait rien qui puisse laisser croire à une telle découverte et il ne fallait donc pas perdre son temps là-dessus. Nous étions optimistes et nous avons poursuivi la recherche de 1968 à 1980, en utilisant plusieurs approches différentes. J'étais alors à l'Université Queen's et j'ai eu la chance – certains l'attribueront aux circonstances, d'autres à Dieu ou à tout autre facteur – de ne pas subir de pressions excessives afin que je produise des applications industrielles ou des publications scientifiques. Cela m'a permis de consacrer à cette recherche toute l'attention requise. La découverte et l'utilisation du facteur

natriurétique auriculaire est un exemple parfait de la transition de la recherche fondamentale aux sciences appliquées. »

Les projets actuels du Dr de Bold visent à déterminer comment l'étirement musculaire, un stimulus mécanique, contrôle la synthèse du facteur natriurétique auriculaire et comment ce phénomène est relié à l'hypertrophie (élargissement) musculaire, comme l'hypertrophie cardiaque.

L'approche fondamentaliste utilisée par le Dr de Bold est une des raisons qui l'ont amené à étudier le facteur natriurétique auriculaire. La passion de son directeur d'études post-universitaires en est un autre. Après avoir étudié la biochimie en Argentine, son pays d'origine, Adolfo de Bold arrive au Canada en 1968 en compagnie de sa femme, Mercedes, et il décide d'entreprendre des études post-universitaires en pathologie à l'Université Queen's; sous l'influence de Sergio Bencosme, le Dr de Bold commence à s'intéresser aux recherches qui ont mené à sa découverte. Bencosme, un pathologiste de la République dominicaine, s'intéressait depuis longtemps aux amas de granules microscopiques présents dans les cellules des cavités supérieures du cœur, dont le rôle était inconnu. Il a alors proposé au Dr de Bold d'étudier cette question.

Après avoir terminé sa thèse de doctorat en 1973, il a accepté un poste en recherche à l'hôpital Hôtel-Dieu, qui est affilié à l'Université Queen's. Il n'avait alors aucune tâche d'enseignant, ce qui lui a permis de se consacrer entièrement à l'étude des granules auriculaires.

Comme le signale Peter Olley, Adolfo de Bold, et sa conjointe qui collaborait à ses recherches, n'était pas le seul chercheur à s'intéresser à un facteur natriurétique. Des chercheurs de l'Université Yale, de l'Université de Paris, de l'Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM) et d'ailleurs étaient également sur la piste d'une telle substance. Cependant, pour un grand nombre, cette recherche frisait les limites de la respectabilité scientifique. « Le concept du cœur comme glande endocrine était un sujet dont on ne discutait qu'avec ses amis les plus intimes », déclara de Bold lors du colloque d'Ottawa.

Bien qu'il commença ses travaux seul, d'autres chercheurs, y compris les Drs Flynn et Ledsome, Peter Davies, John Roder et Harald Sonnenberg, y ont été impliqués. Son principal « concurrent » dans la recherche du FNO était le Dr Marc Cantin de l'IRCM, décédé d'une thrombose coronaire juste avant le symposium d'Ottawa où il devait présenter un résumé de sa recherche. Le Dr Cantin qui dirigeait le groupe multidisciplinaire sur l'hypertension à l'Institut de recherches cliniques de Montréal, étudiait les granules auriculaires depuis 1974. En 1988, il recevait le *Distinguished Achievement Award* de l'Association américaine du cœur pour son travail dans ce domaine.

Il revient au Dr de Bold le mérite d'avoir effectué ce que Flynn a appelé « l'expérience-repère » qui, toujours selon Flynn, témoigne d'une « brillante perspicacité ». Le Dr de Bold a pulvérisé les oreillettes de quelques rats puis il en a extrait le contenu dans l'acide; Sonnenberg, alors à l'Université de Toronto, a par la suite injecté ce contenu dans le sang d'un rat pour en étudier les effets sur les reins. Les reins se sont mis alors à excréter de vastes quantités d'urine contenant des ions de sodium, ce qui a eu pour effet d'abaisser la pression sanguine du rat.

« C'était, précise le Dr de Bold, comme si on avait ouvert un robinet. »

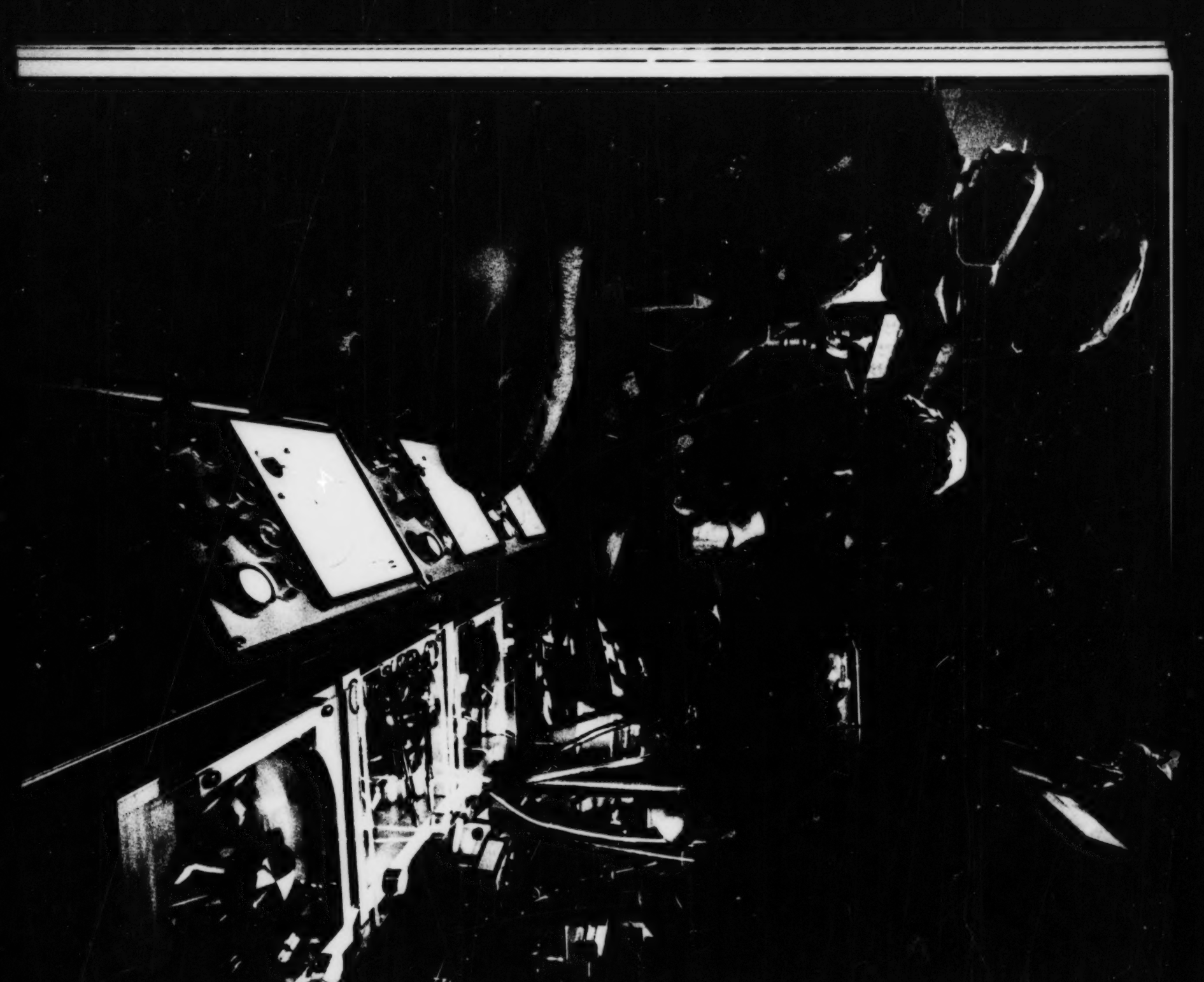
L'expérience la plus importante pour atteindre ce résultat a été celle de l'extraction du FNO du tissu auriculaire. « La plupart des hormones polypeptidiques sont extractibles par l'acide acétique, déclare le Dr Flynn. Au moment de procéder à la coloration histochimique des granules et de placer les sections du tissu cardiaque dans l'acide acétique, le Dr de Bold a constaté qu'il avait perdu les granules de vue. Ils se sont dissous, a-t-il pensé. C'est en procédant à l'extraction par l'acide que le Dr de Bold a eu cette idée et qu'il a développé la première méthode d'extraction chimique. »

Pour ses recherches, Adolfo de Bold a surtout préféré travailler seul, une méthode désuète aux yeux de certains, mais encore tenue en haute estime par beaucoup. Bien qu'il dirige maintenant un laboratoire, il est de toute évidence ambivalent à l'égard de cette approche.

« D'aucuns pensent que nous sommes à l'ère de la collaboration, et qu'une personne seule ne peut plus, comme cela se faisait au XIXe siècle et auparavant, assimiler toutes les connaissances dont nous disposons actuellement. Cela est peut-être vrai. Je ne suis pas certain, toutefois, de ce qui pourra être accompli en établissant des bureaucraties... La bureaucratie est utile, car elle assure une certaine stabilité, mais elle est incapable de générer le leadership requis. »

Adolfo de Bold a grandi dans un milieu où la poursuite de la dignité intellectuelle était une cause noble, à laquelle adhérait aussi sa famille. Il se souvient notamment d'avoir été fasciné par une photographie de Louis Pasteur qu'il avait vue dans un livre de biologie de sa sœur aînée.

« J'ai toujours été intéressé par la recherche, dit-il. Durant mes études secondaires, j'avais installé mon propre laboratoire à la maison où je faisais des expériences de cristallisation. J'aurais pu entreprendre des études en médecine ou en biochimie. J'ai choisi la biochimie, car je croyais que la résolution des problèmes ne pouvait se faire que par la science fondamentale, même si j'ignorais à l'époque la différence entre la science fondamentale et la science clinique. Je crois que j'étais destiné à faire ce travail. »



« Nous disposions de grandes quantités du FNO synthétique; nous avons ainsi réussi à déterminer très rapidement tous les effets périphériques du peptide. »

Lorsque Adolfo de Bold a fait son étonnante découverte en 1980, personne ne s'est montré plus intéressé que le Dr Marc Cantin[4] de l'Institut de recherches cliniques de Montréal. Depuis les années 1970, Marc Cantin était lui-même à la recherche d'une substance natriurétique, bien qu'à l'époque, la désignation « facteur natriurétique auriculaire » (ou FNO) n'avait bien sûr pas encore été arrêtée. Aussi, lorsque le Dr de Bold a découvert que le FNO provoquait la diurèse (augmentation du débit urinaire), le Dr Cantin et son équipe de chercheurs sur l'hypertension à l'IRCM étaient prêts. Parallèlement au groupe de l'Université Queen's, ils ont réussi à isoler le peptide et à en déterminer la séquence d'acides aminés, puis ils ont conclu une entente avec une société pharmaceutique, afin d'obtenir certaines quantités de l'hormone synthétisée. Comme l'a fait remarquer le Dr Cantin : « Nous étions en avance sur tout le monde, car nous disposions de grandes quantités du facteur natriurétique auriculaire synthétique, dont nous pouvions faire l'essai de différentes façons; nous avons ainsi réussi à déterminer très rapidement tous les effets périphériques de ce peptide. » Le Dr Cantin a constaté

RATS, MINIPOMPES ET HORMONES LOCALES

que le facteur agit sur toutes les cibles reconnues pour élever la tension artérielle. « C'est la première fois que nous découvrons une substance dans l'organisme qui semble avoir un effet aussi antihypertensif, dit-il. Toutes les autres hormones découvertes jusqu'ici ont toutes un effet pro-hypertensif, qu'il s'agisse du système rénine-angiotensine, de l'aldostérone ou de la vasopressine. La plupart des peptides connus provoquent une élévation de la tension artérielle, alors que ce peptide semble au contraire être présent pour atténuer tous ces effets et pour protéger l'organisme contre l'hypertension. »

Des expériences ont montré que l'administration répétée de doses relativement faibles de FNO provoquent un abaissement de la tension artérielle chez les rats, les singes et l'homme, souligne le Dr Cantin. L'hormone ne peut toutefois pas être administrée par la bouche et, pour être efficaces, les injections doivent être continues, ce qui n'est pas très pratique; les grandes compagnies pharmaceutiques cherchent donc des composés de rechange. Le plus prometteur est un inhibiteur enzymatique qui bloquerait la dégradation de l'hormone qui se produit normalement dans le sang. Contrairement au facteur natriurétique auriculaire, l'inhibiteur enzymatique peut être administré par la bouche et, au cours des essais, cet inhibiteur a réussi à abaisser la tension artérielle des personnes souffrant de ce qu'on appelle l'hypertension artérielle essentielle (cette désignation signifie simplement qu'il n'existe aucune cause connue pour l'hypertension; cette catégorie regroupe environ 95 p. 100 de tous les hypertendus).

L'équipe du Dr Cantin a en outre découvert que le FNO est produit par toutes les cellules du coeur, non pas seulement par celles des oreillettes. « Nous avons constaté que cette substance inhibe la sécrétion d'aldostérone, de rénine et de vasopressine. Elle provoque également une dilatation des vaisseaux sanguins. Cependant, l'administration à long terme de cette substance à de petits animaux n'entraîne aucune augmentation de sa concentration sanguine, ce qui constitue à notre avis l'observation la plus intéressante. Nous ignorons le mécanisme d'action du FNO. »

Il explique ainsi la méthode qu'il utilise en laboratoire : « L'administration du facteur se fait au moyen de minipompes; il s'agit de pompes implantées dans le cou du rat qui libèrent le peptide dans le sang à un débit précis. Le facteur est administré pendant plusieurs jours; après 24 heures, la tension artérielle des animaux hypertendus diminue et elle demeure basse durant toute la période d'administration du peptide. »

« Cependant, ce peptide se dégrade si rapidement qu'il n'y a aucune augmentation de sa concentration dans le plasma sanguin. Comme ce peptide

prévient l'élévation de la tension artérielle même si sa concentration n'augmente pas, il doit donc produire un effet local, et c'est ce que nous tentons actuellement de découvrir. »

« Nous avons constaté le même phénomène chez le singe et un groupe de chercheurs des Pays-Bas a observé la même chose chez l'homme. La posologie utilisée provoque une légère élévation du taux plasmatique; ces chercheurs ont toutefois observé que la tension artérielle de six personnes souffrant d'hypertension avait diminué à un niveau normal durant toute la période d'injection du peptide. »

Outre le facteur natriurétique auriculaire, le Dr Cantin parle d'une autre approche intéressante pour résoudre le problème de l'hypertension : il s'agit d'un inhibiteur de l'angiotensine II qui a été mis au point par une société pharmaceutique américaine. Comme il ne s'agit pas d'un peptide, ce médicament, qui bloque les récepteurs de l'angiotensine II, peut être administré par la bouche. Chez les modèles rats de l'hypertension artérielle essentielle, ce composé abaisse la tension artérielle à un niveau normal; la compagnie planifie actuellement des essais cliniques auxquels participera l'IRCM.

La rénine est une enzyme élaborée par les reins qui agit sur un substrat produit par le foie, l'angiotensinogène, pour produire l'angiotensine I. L'angiotensine I est ensuite transformée en angiotensine II, par une enzyme que

« Nous croyons de plus en plus que l'hypertension doit être reliée aux effets de certaines hormones non encore identifiées, qui seraient probablement présentes dans les vaisseaux sanguins, le cœur ou les reins. »

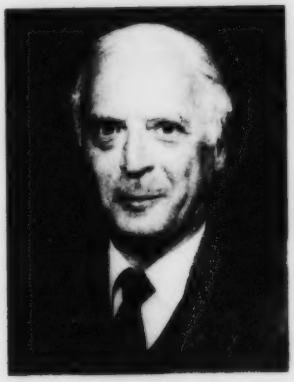
l'on retrouve principalement dans la tunique interne des poumons. Le médicament, désigné « inhibiteur de l'enzyme de conversion » empêche la transformation enzymatique de l'angiotensine I en angiotensine II.

« Nous ne comprenons pas encore très bien le mécanisme d'action de cet inhibiteur de l'enzyme de conversion, précise le Dr Cantin. Comme le taux de rénine dans le sang n'augmente pas après l'administration de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion et que les niveaux d'angiotensine II n'augmentent probablement pas, l'abaissement de la tension artérielle doit être dû à l'action de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion sur un système rénine-angiotensine local qui serait présent dans l'appareil circulatoire et qui jouerait un rôle important dans l'élévation de la tension artérielle. »

L'équipe du Dr Cantin croit que l'inhibiteur de l'angiotensine II produira les mêmes effets chez l'homme et qu'il diminuera la tension artérielle, même chez les hypertendus qui ont habituellement un taux élevé d'angiotensine II dans le sang ou une forte activité rénine.

« Nous croyons de plus en plus que l'hypertension doit être reliée aux effets de certaines hormones non encore identifiées, qui seraient probablement présentes dans les vaisseaux sanguins, le cœur ou les reins. À mon avis, nos deux plus grands espoirs pour le traitement de l'hypertension résident actuellement dans le facteur natriurétique auriculaire, quelle qu'en soit la forme, et dans ce nouvel antagoniste de l'angiotensine II. »

L'Institut de recherches cliniques de Montréal est probablement l'un des premiers centres de recherches sur les maladies cardiovasculaires au Canada; le Dr Jacques Genest, un des plus éminents médecins-chercheurs du Canada, a mis sur pied une équipe de recherche sur l'hypertension en 1952, équipe intégrée 20 ans plus tard à l'Institut dont il fut l'un des fondateurs. C'est à cette équipe, financée par le Conseil de recherches médicales du Canada, que l'on doit « quelques-unes des plus importantes découvertes qui ont contribué à déterminer la pathogénie de l'hypertension au cours des 30 dernières années », affirmait le cardiologue américain, Irvine Page, en 1987. Le Dr Genest a en effet été le premier à décrire le dérèglement de l'aldostérone associé à l'hypertension essentielle, ainsi que le rôle de l'angiotensine II dans le contrôle de la sécrétion de l'aldostérone, établissant par le fait même le lien étroit qui existe entre les reins, les glandes surrénales et le sodium dans la manifestation de l'hypertension. Il a aussi grandement contribué au diagnostic et au traitement de l'hypertension humaine.



C'est le Dr Genest qui a demandé au Dr Cantin d'assumer la direction du laboratoire de pathologie de l'IRCM en 1982 (ce dernier a été nommé deux

ans plus tard directeur du groupe sur l'hypertension). Récemment, le *Institute for Scientific Information*, de Philadelphie, faisait savoir que les articles scientifiques de Genest et de Cantin figurent parmi les articles qui ont été le plus souvent cités dans le monde durant les années 1980, les travaux du Dr Genest se situant au 53e rang et ceux du Dr Cantin, au 62e rang. Plus précisément, les travaux du Dr Genest ont été cités 5 931 fois dans les revues scientifiques du monde entier et ceux du Dr Cantin, 5 429 fois.

Durant sa jeunesse, le Dr Cantin avait lu beaucoup sur les travaux de Louis Pasteur et c'est durant ses études universitaires qu'il a décidé de devenir médecin et de faire de la recherche.

« J'ai obtenu mon doctorat à Montréal, puis j'ai déménagé à Chicago pour ensuite revenir au Canada, dit-il. J'ai toujours fait de la recherche. Je n'ai jamais voulu pratiquer la médecine, et lorsque j'ai fait un an d'internat c'était pour m'aider dans mes recherches. »

Selon le Dr Cantin, il est plus facile maintenant de faire de la recherche au Canada.

« Je suis né à Québec et, lorsque je suis entré à l'université, il n'y avait à l'époque aucun professeur ni aucun médecin qui s'intéressait à la recherche. Hans Selye est le premier scientifique que j'ai rencontré, qui était vraiment engagé dans la recherche. J'ai fait mon doctorat avec lui. Il m'a beaucoup influencé; il m'a appris à travailler dans un laboratoire, à m'organiser pour être productif. Il avait bien sûr ses défauts, mais c'était une personne très efficace et bien organisée, avec beaucoup d'imagination. Il fut le premier à démontrer que l'on pouvait provoquer l'hypertension par l'aldostérone chez les animaux de laboratoire, ce qui, à mon avis, fut une découverte incroyable pour l'époque. »

Aujourd'hui, les étudiants en médecine sont en contact fréquent avec des chercheurs qui enseignent, et presque tous les professeurs dans les universités canadiennes font de la recherche. Au Québec, comme ailleurs, les étudiants peuvent travailler dans un laboratoire durant l'été à la fin de leur deuxième année.

« Lorsque j'ai fait mes études, poursuit le Dr Cantin, de telles possibilités n'existaient pas. Je savais que les professeurs gagnaient si peu qu'ils devaient avoir un autre travail, en plus d'enseigner. Cela m'a découragé un peu. Aujourd'hui, les professeurs ne gagnent pas autant que ceux qui pratiquent en médecine clinique, mais ils peuvent au moins vivre décemment. De plus, un grand nombre d'établissements offrent des programmes de formation, des bourses, etc. »

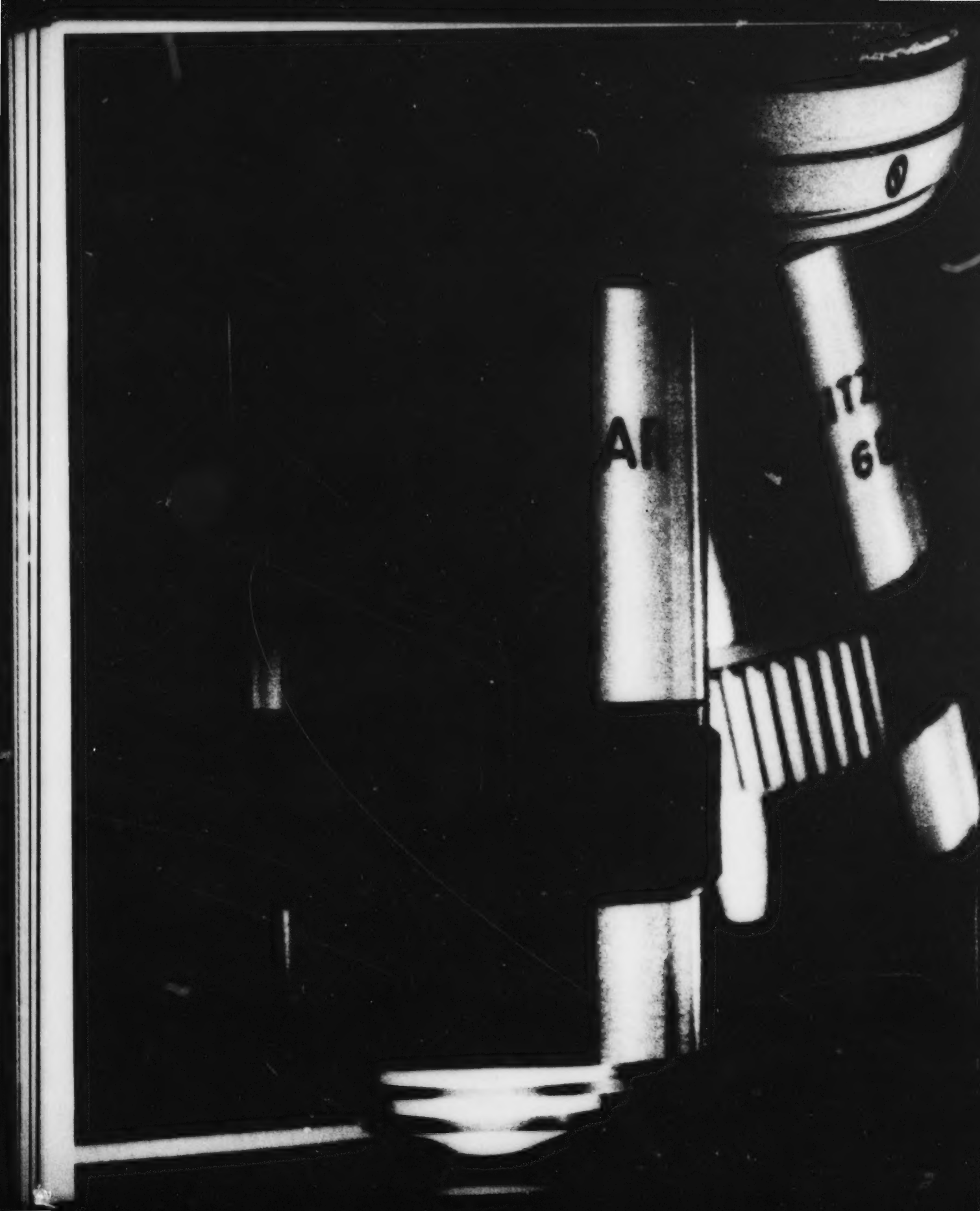
« J'ai toujours été curieux et j'aimais beaucoup le travail de laboratoire à l'école. J'y étais heureux. C'est encore l'endroit où je me sens le plus à l'aise. Pour dire vrai, je n'ai jamais l'impression de travailler lorsque je suis au laboratoire. »

En se rappelant son attrait pour les sciences durant sa jeunesse, il ajoute :

« J'ai toujours été curieux et j'aimais beaucoup le travail de laboratoire à l'école. J'y étais heureux. C'est encore l'endroit où je me sens le plus à l'aise. Pour dire vrai, je n'ai jamais l'impression de travailler lorsque je suis au laboratoire. Je suis toujours ici. Je viens travailler les fins de semaine. C'est ma vie, en somme. »

[4] Le Dr Cantin est décédé en juin 1990, d'une crise cardiaque. Les remarques citées ici sont extraites d'une entrevue qu'il avait accordée quelques semaines auparavant.

CHAPITRE 2



Le Dr Geoffrey Flynn se décrit comme un spécialiste de l'enzymologie et de la chimie des protéines, qui ne s'était pas fixé comme objectif dans la vie de faire de la recherche dont les applications seraient monnayables et qui, avant de rencontrer de Bold, allait tout simplement son petit bonhomme de chemin. Sa rencontre avec de Bold a tout changé. Celui-ci a contacté Flynn à un moment où il avait de la difficulté à obtenir une subvention pour poursuivre ses recherches sur le facteur natriurétique auriculaire à l'Université Queen's et où il avait besoin d'un chimiste des protéines pour l'aider à déterminer la séquence d'acides aminés qui forment la structure de l'hormone. « Chose étonnante, personne ne voulait collaborer à ces travaux, se rappelle le Dr Flynn. De l'activité diurétique des granules auriculaires, certains disaient qu'il s'agissait peut-être de faux résultats. J'ai alors éprouvé beaucoup de sympathie pour lui. Lorsque de Bold a pris contact avec moi, je dois avouer que j'y ai vu une occasion privilégiée. J'étais convaincu de l'importance de son projet et c'est pourquoi j'ai accepté de l'aider. Nous avons alors rédigé une demande de subvention. Puis, je me suis mis en quête de fonds dans le milieu universitaire. J'ai obtenu un prêt de recherche de 30 000 $ du

« Nous leur avons dit que nos travaux pouvaient non seulement mériter le Prix Nobel, ... mais aussi nous mener à la mise au point du médicament antihypertensif du siècle... »

du recteur de l'Université Queen's. J'ai également communiqué avec des personnes à qui j'avais déjà rendu service et je leur ai demandé combien elles pourraient nous donner. Nous avons ainsi recueilli environ 50 000 $, somme qui nous a permis d'acheter des milliers d'oreillettes de rats et quelques appareils. En très peu de temps, nous avons réussi à purifier le facteur et réalisé toutes sortes d'expériences (déterminé le poids moléculaire, etc.). Puis, nous avons publié nos résultats et cela a déclenché tout le reste. »

« Il nous fallait de l'argent, en raison du potentiel commercial de cette découverte. Comme nous devions être les premiers à caractériser ce facteur et à en déterminer la séquence, nous avons réuni une équipe composée de moi-même, de de Bold, de Peter Davies, spécialiste en biologie moléculaire, ainsi que de John Roder, maintenant à Toronto, qui devait en étudier les aspects immunologiques. L'équipe a présenté des demandes de subventions à la IDEA Corporation, une société de capital de risque qui n'existe plus aujourd'hui et qui a accepté à l'époque de nous avancer une grosse somme d'argent. Nous avons aussi demandé une subvention thématique au Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie (CRSNG), qui nous l'a accordée très rapidement. »

« Nous devions faire vite. Nous avons adopté une approche très méthodique et efficace, ce qui nous a permis d'obtenir les fonds nécessaires. La nouvelle de cette découverte canadienne a commencé à se répandre et bien des gens se sont dit qu'il était temps que le Canada tire son épingle du jeu. Nous avons recueilli plus d'un demi-million de dollars, ce qui nous a permis d'acheter l'équipement grâce auquel nous avons pu déterminer la séquence d'acides aminés du facteur et être les premiers à en publier les résultats. »

Du rôle qu'il a joué dans cette découverte, Geoffrey Flynn dit : « S'il me revient un mérite, c'est celui d'avoir reconnu l'envergure du projet et je crois que c'est ce qui a permis d'accélérer les choses dès le départ. »

Le Dr Flynn rappelle que l'équipe se battait alors contre des concurrents dans le monde entier.

« Ce fut la course au brevet et à la publication des résultats. Nous avons publié la séquence en décembre 1983. »

« Nous avons eu la chance de pouvoir compter à l'époque sur une société de capital de risque. Nous avons également fait preuve d'un grand pouvoir de persuasion. L'Université Queen's nous a beaucoup aidés. La société IDEA avait été mise sur pied par le gouvernement de l'Ontario dans le but d'appuyer tout projet susceptible de créer des emplois pour des habitants de la province. Nous avons été les premiers à être financés par cette société. Nous

« Cet aspect me fascine et je suis très intéressé par l'application de la biologie moléculaire au traitement des maladies. Je crois sincèrement qu'il ne faut pas se fixer cela comme objectif;... »

leur avons dit que nos travaux pouvaient non seulement mériter le Prix Nobel (je crois encore que si on arrive à découvrir le fonctionnement du facteur, de Bold recevra un Prix Nobel car c'est lui qui l'a découvert) mais aussi mener à la mise au point du médicament antihypertensif du siècle. »

Croit-il encore à cette dernière possibilité?

« Non. Il se pourrait qu'une substance modelée à partir du FNO devienne ce médicament, mais la mise au point d'un tel composé prendra beaucoup de temps, car il s'agit d'un peptide de conception fort complexe dont nous ignorons les propriétés de fixation aux récepteurs. À mon avis, il faudra beaucoup de temps avant d'obtenir un tel composé. Nos travaux ont toutefois permis de mettre en lumière un nouveau concept dans le domaine. »

La plupart des recherches effectuées actuellement sur le FNO portent sur la biologie moléculaire, précise-t-il. Les efforts les plus récents ont mené à la découverte de nouveaux peptides appartenant à la famille du FNO, à savoir le BNP (peptide natriurétique du cerveau) et le C-ANP ou C-ANF (peptide ou facteur natriurétique auriculaire de type C).

« Nous nous sommes nous aussi engagés depuis peu dans cette voie; nous avons ainsi découvert le peptide BNP chez le rat, que nous avons désigné iso-ANP, une désignation qui, à mon avis, ne sera malheureusement pas retenue. En dépit de son appellation, le BNP n'est pas essentiellement un peptide du cerveau. En effet, même si ce facteur a été purifié à partir du cerveau, il n'y est présent qu'en quantités très faibles. »

Le BNP a été extrait du cerveau par Matsuo, un chercheur japonais qui a réussi à mettre au point une méthode extrêmement sensible pour le dosage du facteur natriurétique auriculaire, méthode qui repose sur le relâchement du muscle lisse du rectum des poussins, ajoute le Dr Flynn. « Il suffit de regarder le muscle lisse du rectum chez le poussin pour que celui-ci se contracte. Pour notre part, nous utilisions une méthode de dosage basée sur le relâchement des muscles lisses du lapin, une technique qui n'est pas très sensible. »

« Matsuo a essayé de purifier le facteur natriurétique auriculaire à partir du cerveau et il a réussi. Dans le cours de ses travaux, il avait remarqué deux ou trois autres pics d'activité dans le cerveau et, comme il était un biochimiste plein d'initiative, il a poursuivi dans cette veine et c'est ainsi qu'il a découvert le BNP. »

Il a toutefois dû utiliser 40 kilogrammes de cerveau prélevés sur 500 porcs pour isoler 10 microgrammes de BNP, souligne le Dr Flynn.

« Cette quantité pourrait s'expliquer par la présence du peptide dans le sang du cerveau plutôt que dans les tissus du cerveau eux-mêmes. Le BNP tire

son origine dans le cœur; il s'agit d'un peptide cardiaque. Par ailleurs, nous avons récemment démontré, bien que nos résultats n'aient pas encore été publiés, que le BNP, comme le FNO, est présent dans les granules auriculaires. Reste à savoir maintenant quel est son rôle. »

Le Dr Flynn et ses collègues ont isolé le peptide par une méthode différente.

« Durant le processus de purification du FNO, nous avons remarqué la présence de ce qui semblait être un fragment de ce facteur, mais nous n'en étions pas certains; lorsque nous avons réussi à en déterminer la séquence d'acides aminés, nous avons remarqué que celle-ci différait de celle du FNO. Aucune portion de la séquence d'acides aminés n'était similaire, mais cet autre composé avait une activité biologique. Cela a suscité un certain désaccord entre moi-même et de Bold, qui croyait qu'il s'agissait probablement d'une substance contaminée par le FNO et qu'il n'y avait pas lieu de pousser l'étude plus loin. Six mois plus tard, il me remit une fraction de ce qui devait être le facteur natriurétique auriculaire, mais il s'agissait à nouveau de cette autre substance. »

« Il ne pouvait plus s'agir d'une simple coïncidence. Nous avons alors procédé à la synthèse chimique de cette séquence inconnue que nous avons injectée à des lapins pour obtenir des anticorps; nous avons procédé à un radio-immunodosage et à de nouvelles études de purification pour isoler ce nouveau peptide. Tout comme Matsuo dans ses études de contractions, nous avons utilisé la technique de radio-immunodosage pour purifier le peptide à partir d'oreillettes de rats et isoler cette nouvelle substance que nous avons appelée iso-ANP et que Matsuo et d'autres ont désignée BNP. »

À l'heure actuelle, le Dr Flynn étudie les nouveaux peptides auriculaires, en collaboration avec Stephen Pang, un jeune collègue spécialisé en anatomie. Il a obtenu une subvention du Conseil de recherches médicales du Canada.

« Nous étudions la biologie moléculaire et la biologie cellulaire de nouveaux peptides auriculaires similaires à celui que nous avons désigné iso-ANP, précise le Dr Flynn. Il ne fait aucun doute que les progrès qui ont été réalisés récemment dans ce domaine sont attribuables à la biologie moléculaire et à la biochimie, davantage qu'à la physiologie et à la pharmacologie. Je ne suis toutefois pas entièrement impartial sur cette question, puisque la biologie moléculaire et la biochimie sont mes deux domaines de spécialisation. »

L'expérience acquise par Geoffrey Flynn durant les travaux sur le facteur natriurétique auriculaire l'a amené à modifier quelque peu sa perception initiale de la recherche :

« Cet aspect me fascine et je suis très intéressé par l'application de la biologie moléculaire au traitement des maladies. Je crois sincèrement qu'il ne faut pas se fixer cela comme objectif; cependant, si une telle possibilité se présente, il faut alors l'exploiter à fond. J'aimerais, à la fin de ma carrière scientifique, avoir le sentiment d'avoir contribué dans une certaine mesure à l'avancement de la science médicale. »

À la fin de ses études en médecine, John Ledsome décida que l'idée de pratiquer la médecine « sans vraiment savoir ce qu'il faisait » ne lui souriait pas. Par cela, il entendait le fait de « prescrire des médicaments sans savoir vraiment pourquoi tel médicament particulier est bon pour le patient. » Il a donc

ÉTIREMENT DU MUSCLE CARDIAQUE...

accepté un poste au sein du département de physiologie de l'université où il avait fait ses études, en Grande-Bretagne. Il avait déjà acquis une certaine expérience; en effet, durant ses études de médecine au cours des années 1950, il a dû faire son service militaire pendant deux ans et a choisi d'être volontaire dans la marine. Il a alors été affecté aux sous-marins, période où il a beaucoup appris sur la physiologie, car l'école de formation faisait usage de chambres de décompression. Comme les sous-marins fonctionnent à différentes pressions, il fallait mesurer régulièrement le degré d'humidité et les concentrations d'oxygène et de dioxyde de carbone. « Je me suis alors rendu compte que mes connaissances en physiologie étaient très limitées et, lorsque j'ai quitté la

« Dans le cas du FNO, nous en savons après dix ans presque autant que sur la plupart des autres systèmes hormonaux; toutefois, il reste difficile de déterminer son rôle... »

marine, j'ai décidé d'accepter un travail au département de physiologie pendant un an pour en apprendre un peu plus. »

Il fut placé avec un membre principal du département qui avait lui aussi travaillé dans des sous-marins. Son mentor montrait beaucoup d'enthousiasme pour la recherche et, dit-il, « c'est lui qui m'a appris tout ce je sais aujourd'hui. » Ils sont tous deux devenus passionnés par leurs travaux sur le contrôle du volume sanguin.

« Des chercheurs venaient de publier un article selon lequel la distension de l'oreillette gauche des chiens amenait ces derniers à excréter davantage de sels et d'eau, un phénomène que les auteurs attribuaient à la présence de terminaisons nerveuses sensitives dans le cœur qui bloquaient la libération de vasopressine dans le cerveau. Nous n'avons pas cru à cette explication. Il s'est toutefois avéré que celle-ci était exacte. »

Le Dr Ledsome et son directeur de recherche ont commencé à travailler à ce projet, puis il se rendit au *Cardiovascular Research Institute* de l'Université de Californie à San Francisco, grâce à une bourse postdoctorale qui lui avait été accordée par le service de santé publique des États-Unis. Il est ensuite revenu en Grande-Bretagne, comme l'exigeaient les conditions d'octroi de la bourse, mais il s'est alors rendu compte que la pratique de la médecine n'était plus pour lui une solution envisageable car il en avait été éloigné pendant trop longtemps. Il a donc continué à faire de la recherche avec une équipe clinique du département de physiologie. En 1968, il accepta un poste à l'Université de la Colombie-Britannique. Comme les possibilités de recherche clinique auxquelles il s'attendait ne se sont pas matérialisées, il a pris en charge le laboratoire des maladies pulmonaires de l'hôpital des anciens combattants, où il exerce encore à temps partiel.

John Ledsome poursuivait déjà depuis 20 ans des travaux sur une telle substance lorsque fut découvert le facteur natriurétique auriculaire. Cependant, comme nous l'avons indiqué précédemment dans l'introduction, il n'avait jamais imaginé que ce facteur puisse provenir du cœur.

« Nous n'arrivions pas à expliquer pourquoi l'augmentation du volume sanguin ou la distension des oreillettes provoquait chez les animaux une augmentation de l'excrétion de sodium. Aucun mécanisme connu ne pouvait expliquer ce phénomène, qui semblait relié à la distension du cœur. »

« Voilà pourquoi je me suis intéressé à l'innervation du cœur et à l'information sensitive allant au cerveau. Nous avons enregistré les potentiels et étudié les signaux transmis du cœur au cerveau. Nous avons même introduit des ballonnets pour provoquer une distension des oreillettes. Je me souviens d'une

fois où nous avons utilisé des ballonnets recouverts de poudre provenant de nos gants de chirurgien, l'introduction de ces ballonnets dans l'oreillette a provoqué une augmentation de l'excrétion de sodium. Nous avons alors cru que ce phénomène était causé par une substance qui provenait des ballonnets et qui avait été libérée dans le sang. Nous avons pensé qu'il fallait trouver un moyen d'éliminer cette poudre. Même à ce moment là, nous n'avons pas cru que ce phénomène pouvait être provoqué par une substance libérée par le cœur. »

La découverte du facteur natriurétique auriculaire a été faite au même moment où ont été mises au point toutes les nouvelles techniques biochimiques d'isolation, de purification et d'identification, précise le Dr Ledsome. Il a donc été possible, en un très court laps de temps, d'identifier exactement l'hormone, de la synthétiser et d'en mesurer le taux dans le plasma. Si le facteur avait été dé-couvert vingt ans plus tôt, rien de cela n'aurait été possible car les techniques n'étaient pas encore au point.

Les recherches actuelles du Dr Ledsome portent sur le contrôle du système cardiovasculaire, et plus particulièrement du volume sanguin, par deux hormones, à savoir la vasopressine libérée par l'hypophyse et le facteur natriurétique auriculaire provenant des oreillettes.

Pour que le système cardiovasculaire fonctionne normalement, il faut pouvoir compter non seulement sur les vaisseaux sanguins et le cœur, mais aussi sur un volume normal de sang à l'intérieur de ces vaisseaux, ajoute le Dr Ledsome. Or ce volume ne fluctue pas beaucoup d'une journée à l'autre.

« Chaque fois qu'une composante variable de cette nature demeure relativement constante dans l'organisme, cela s'explique habituellement par la présence de systèmes de régulation. Il s'agit d'un système assez complexe qui dépend de l'apport d'eau et de sels, de la répartition des liquides et des électrolytes entre les cellules et les cavités extravasculaires ainsi que de l'excrétion des sels et de l'eau. »

« Les deux hormones, soit la vasopressine et le FNO, ont un mode d'action différent et les mécanismes qui contrôlent leur libération semblent eux aussi très différents. La vasopressine contrôle l'excrétion de l'eau. Elle a également un fort effet constricteur sur les muscles lisses qui entourent les vaisseaux sanguins; elle peut donc provoquer une élévation de la tension artérielle par la constriction des vaisseaux sanguins. Une sécrétion anormale de vasopressine peut donc avoir des effets sur l'hypertension artérielle. »

« La vasopressine provient du cerveau et sa libération est contrôlée en partie par la concentration de liquides dans l'organisme, à laquelle elle est très sensible. Elle est également contrôlée par des signaux nerveux qui proviennent

« Non. Je crois au contraire que nous avons réalisé des progrès incroyables en dix ans, et que cela témoigne de la valeur des recherches qui sont entreprises de nos jours. Peut-être nos attentes sont-elles trop grandes? »

de diverses terminaisons nerveuses sensitives dans les vaisseaux sanguins qui captent les variations de la pression artérielle, ainsi que par les terminaisons nerveuses sensitives dans le cœur. Ces dernières, situées dans les parois des oreillettes, transmettent des signaux au cerveau par le nerf vague pour contrôler la libération de la vasopressine. »

« La libération de cette hormone est donc contrôlée par trois phénomènes, à savoir la variation de la concentration de liquides, la pression dans les artères et la taille du cœur. Chaque fois que le volume augmente, la quantité de vasopressine libérée diminue et il s'ensuit une excrétion d'eau, ce qui ramène le volume à son niveau normal. »

Les scientifiques connaissent l'existence de la vasopressine depuis les années 30, mais ce n'est que depuis dix ans environ qu'ils peuvent en mesurer la concentration dans le sang. Auparavant, il leur fallait mesurer différents facteurs, comme l'excrétion de l'eau par les reins, pour ensuite déduire le taux de vasopressine. Encore aujourd'hui, cette hormone est difficile à mesurer; l'apparition des premières techniques de radio-immunodosage suffisamment sensibles pour mesurer la vasopressine remonte à une quinzaine d'années. Cela signifie qu'un grand nombre d'expériences effectuées avant cela ont dû être répétées, pour s'assurer que c'était bien de la variation de la concentration de vasopressine qu'il s'agissait. Ces expériences se sont pour la plupart avérées exactes. On s'est toutefois rendu compte que le système était très sensible aux petites fluctuations de la concentration de liquides organiques ainsi qu'aux signaux nerveux provenant des vaisseaux sanguins et du cœur.

« Nous ne savons pas encore si une sécrétion excessive de vasopressine contribue à la manifestation de l'hypertension artérielle, ajoute le Dr Ledsome. Chez la majorité des malades souffrant d'hypertension, la concentration de vasopressine dans la circulation est normale. Ainsi, il n'existe pas de groupes d'hypertendus à forte concentration de vasopressine, alors que certaines personnes qui souffrent d'hypertension ont une forte concentration de rénine. La plupart des intéressés estiment néanmoins que la vasopressine est un vasoconstricteur à ce point puissant que cette hormone doit être prise en considération dans l'étude de l'hypertension artérielle. »

« De même, nos connaissances sur l'interaction entre les différents stimulus de la vasopressine sont trop limitées. Le problème qui se pose entre la vasopressine et les liquides organiques est que la vasopressine n'agit que sur l'excrétion de l'eau. Si vous consommez une grande quantité de sels, le volume de liquides dans votre organisme augmentera; cependant, comme la concen-

tration en sels sera élevée, les signaux agissant sur la vasopressine feront en sorte qu'il n'y aura pas d'excrétion d'eau. Aussi, à moins d'avoir également un mécanisme qui contrôle la concentration de sel, la vasopressine n'est pas en soi un bon système. Voilà pourquoi nous cherchons depuis vingt ans une hormone natriurétique qui contrôlerait l'excrétion de sels. »

Lorsque le Dr de Bold a découvert le facteur natriurétique auriculaire, il s'agissait de toute évidence d'une substance très similaire à ce à quoi le Dr Ledsome et d'autres s'intéressaient depuis longtemps : cette substance était sécrétée par le cœur, un des principaux sites de terminaisons nerveuses contrôlant le volume sanguin, et elle provoquait une augmentation de la sécrétion de sodium.

« Nous nous attendions toutefois, précise John Ledsome, à ce que la libération de cette hormone soit contrôlée par des signaux similaires à ceux qui agissent sur la libération de la vasopressine, c'est-à-dire des signaux nerveux. Nous avons donc été étonnés d'apprendre que le facteur natriurétique auriculaire semble être libéré par les oreillettes en réponse à un étirement de la paroi auriculaire. »

D'un certain point de vue, cette explication est logique; cela signifie en effet que, lorsqu'il y a augmentation du volume sanguin, le cœur devient plus gros; il y a alors libération du FNO dans le sang ce qui favorise l'excrétion de sels et en ramène la concentration à un niveau normal.

« Il ne semble toutefois pas y avoir d'autres mécanismes de modulation pour équilibrer la libération de cette hormone en fonction d'autres facteurs comme la pression artérielle ou encore la concentration des liquides organiques. Je suppose que nous sommes habitués à ce que la libération des hormones soit contrôlée dans une certaine mesure par le système nerveux central, un contrôle qui, dans le cas présent, ne semble pas exister. En effet, seul l'étirement des oreillettes semble provoquer la libération du FNO et je pense que nous ne sommes pas prêts à accepter une telle hypothèse. Aussi la plupart de mes recherches actuelles portent-elles sur les mécanismes qui provoquent la libération du peptide natriurétique auriculaire, dans l'espoir de découvrir d'autres mécanismes de modulation. »

Est-ce que le colloque sur le facteur natriurétique auriculaire qui s'est tenu à Ottawa et qui avait pour but de faire la synthèse de dix années de recherches lui a fourni quelques indices à ce sujet?

« Je crois que ce colloque a permis de démontrer que le peptide auriculaire n'est pas simplement une découverte rudimentaire faite par hasard qui

nous a été utile par le passé et qui nous préoccupe encore aujourd'hui. Il semble que le système soit très complexe et qu'il comporte toute une série de récepteurs et de sites de fixation différents situés à des endroits importants de l'organisme, et qui, pour la plupart, agissent sur la régulation du volume des liquides. Il apparaît que ce système joue un rôle vraiment important dans le contrôle des échanges de liquides dans de nombreux appareils de l'organisme et qu'il est probablement relié au contrôle, par le système nerveux, d'autres hormones comme la vasopressine, la rénine et l'angiotensine. Cependant, il est à ce point complexe qu'il faudra vraiment beaucoup de recherches pour en comprendre le mécanisme d'action. Certains des autres systèmes hormonaux semblent beaucoup plus simples. »

Faut-il être surpris si nous n'en savons pas davantage sur le FNO après 10 ans?

« Non. Je crois au contraire que nous avons réalisé des progrès incroyables en dix ans, et que cela témoigne de la valeur des recherches qui sont entreprises de nos jours. Peut-être nos attentes sont-elles trop grandes? Nous voulons tout comprendre. Or nous n'avons atteint ce niveau de connaissances pour aucun des autres systèmes hormonaux que nous connaissons, certains depuis fort longtemps. Ainsi, après 70 ans de recherches, il reste encore beaucoup à apprendre sur l'insuline, sa libération et les ramifications de ses effets. Dans le cas du facteur natriurétique auriculaire, nous en savons après dix ans presque autant que sur la plupart des autres systèmes hormonaux; il a toutefois été un peu plus difficile de déterminer si ce facteur joue véritablement un rôle important. »

Le Dr Ledsome émet toutefois une réserve :

« Une des constatations les plus frappantes qui sont ressorties de ce colloque est qu'un grand nombre de travaux portent par exemple sur la biologie moléculaire des récepteurs et des sites de fixation, alors que très peu de chercheurs s'intéressent aux effets de l'hormone sur l'animal entier et à ses mécanismes de contrôle. Cette situation est un peu inquiétante, car il nous sera impossible ainsi d'obtenir un tableau complet. Il y a là un certain déséquilibre. »

CHAPITRE 4

« Peut-être n'arriverons-nous jamais à comprendre entièrement ce système, dit-il, mais cette perspective ne me rebute pas. Je suis au contraire attiré par la complexité du système... »

Les scientifiques médicaux aiment citer un truisme au sujet de la recherche : chaque nouvelle découverte soulève davantage de questions qu'elle n'apporte de réponses, une vérité qui s'applique particulièrement dans le cas des recherches sur les maladies cardiovasculaires. L'appareil cardiovasculaire humain est d'une complexité incroyable que chaque nouvelle découverte semble venir amplifier. Pour certains, le phénomène peut apparaître décourageant. Le Dr Andrew Rankin, de l'Université Memorial de Terre-Neuve, le trouve au contraire stimulant. « Peut-être n'arriverons-nous jamais à comprendre entièrement ce système, dit-il, mais cette perspective ne me rebute pas. Je suis au contraire attiré par la complexité du système et son caractère intéressant. C'est la raison pour laquelle je travaille dans ce domaine. Comme vous le savez, personne d'entre nous n'avons choisi ce travail pour l'argent. La préparation des demandes de subvention, le fait d'avoir à vendre ses idées, sont les seules choses qui me découragent parfois. Et, bien sûr, il arrive aussi que nos travaux aboutissent parfois dans une impasse. »

AU-DELÀ DE LA PHYSIOLOGIE CLASSIQUE

Pour le Dr Rankin, l'aspect le plus étonnant de la découverte faite par le Dr de Bold tient au fait que celle-ci a bouleversé les notions classiques de physiologie cardiaque qui prévalaient depuis des siècles. Une des facettes de la physiologie classique à laquelle s'intéresse actuellement le Dr Rankin concerne l'interaction entre le système cardiovasculaire et le rein.

« Nous savons depuis longtemps que le système nerveux central innerve le rein par des nerfs qui *arrivent* aux reins, précise-t-il. Ces nerfs contrôlent les vaisseaux sanguins dans le rein en les contractant et en modifiant la filtration des liquides organiques par le rein; ils peuvent déclencher la production de rénine et activer le système hormonal rénine-angiotensine-aldostérone. C'est ce qu'on appelle les nerfs *efférents*. »

« Nous avons également appris l'existence de nerfs qui *partent* des reins vers le système nerveux central; il s'agit des fibres *afférentes*. Cette dernière découverte est en grande partie le résultat d'un projet mené au Canada; John Ciriello, un neurophysiologiste, et ses collègues de l'Université de Western Ontario (UWO), ont identifié les voies de transmission ainsi que certaines régions du cerveau auxquelles ces fibres sont reliées. Il s'agit du bulbe rachidien et de l'hypothalamus, deux régions qui jouent un rôle important dans le contrôle du système cardiovasculaire. Il a également établi un lien entre ces fibres afférentes et la libération de la vasopressine, un autre peptide auquel je me suis intéressé par le passé. Le mécanisme d'action de ce dernier système est toutefois imprécis. »

« Des études antérieures menées par un autre chercheur de l'UWO, Franco Calaresu, avaient révélé que la stimulation électrique de ces fibres afférentes provoquait des variations de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque. Aucune recherche n'a été entreprise depuis sur le sujet. Il est en effet très difficile de stimuler de façon sélective ces fibres nerveuses pour en déterminer le stimulus physiologique. Ces fibres afférentes sont-elles reliées à des barorécepteurs? De toute évidence, il existe un lien avec la vasopressine qui agit sur les reins et la circulation. Ces fibres réagissent-elles à une variation de la chimie du sang, par exemple à l'hypoxie (manque d'oxygène)? Probablement. Innervent-elles également l'autre côté du rein? On a constaté que la modification du milieu ionique du rein provoquait des décharges par ces fibres. »

« Nos travaux, qui ne constituent pas une tâche facile, visent à déterminer le ou les stimulus en cause, car il y en a peut-être plusieurs. Nous cherchons également à cerner les changements qu'ils provoquent sur les systèmes cardiovasculaire et rénal. »

« Il apparaît que, outre les systèmes réflexes dont nous connaissons l'existence depuis des décennies, il existe également des fibres afférentes qui proviennent de nombreux autres systèmes organiques et qui ont un effet sur la circulation. Si vous examinez l'intestin, vous y remarquerez la présence de fibres afférentes; il en existe peut-être également dans la rate et dans d'autres organes. Lynn Weaver de l'UWO a effectué certains travaux sur les nerfs afférents viscéraux qui contrôlent la circulation. »

Ces facteurs qui compliquent le mécanisme de régulation de l'appareil cardiovasculaire sont connus depuis 20 ans, mais ils ont en grande partie été ignorés, précise le Dr Rankin.

« Je crois que les régions du cerveau qui contrôlent l'appareil cardiovasculaire reçoivent des messages de toutes sortes. Nous en connaissons un grand nombre parmi les principaux, mais nous en savons très peu sur les mécanismes plus fins. Et plutôt que de chercher à comprendre toutes les voies de contrôle de l'appareil cardiovasculaire, nous en découvrons de nouveaux éléments. »

Personne ne connaît l'importance de ce que le Dr Rankin appelle « les mécanismes plus fins ». Il pose néanmoins la question suivante :

« Je crois que les régions du cerveau qui contrôlent l'appareil cardiovasculaire reçoivent des messages de toutes sortes. Nous en connaissons un grand nombre parmi les principaux, mais nous en savons très peu sur les mécanismes plus fins. »

« Et s'il s'avérait que ces mécanismes sont d'une importance capitale? Il existe déjà tellement de liens (rénine, angiotensine, aldostérone, facteur natriurétique auriculaire et vasopressine) entre l'appareil cardiovasculaire et les reins. Peut-être y a-t-il d'autres réflexes nerveux et hormones en cause? Il s'agit d'un mécanisme d'une incroyable complexité. »

Le Dr Rankin, originaire d'Angleterre, est venu pour la première fois au Canada en 1983. Il avait alors obtenu une bourse de la Fondation canadienne des maladies du cœur pour travailler avec John Ledsome de l'Université de la Colombie-Britannique sur les mécanismes de libération de la vasopressine.

Voici ce qui, dit-il, l'a amené à faire de la recherche.

« Je me souviens que j'aimais jouer avec des piles, des ampoules électriques et toutes sortes d'autres choses, mais je n'étais pas particulièrement doué. Durant mes études secondaires, j'étais très intéressé par les organismes vivants. Mon frère aîné a fait ses études en agriculture; nos deux parents venaient de familles d'agriculteurs. Mon père était ingénieur et cela a peut-être contribué dans une certaine mesure à développer notre intérêt pour les sciences. »

« Comme j'aimais travailler à l'extérieur, j'ai d'abord obtenu un diplôme général en biologie, de manière à pouvoir ensuite choisir entre l'écologie et les sciences de la santé. Je me suis inscrit à un programme de biologie appliquée dans le cadre duquel il était possible, après deux ans, soit d'aller travailler dans l'industrie, soit de terminer les études pour obtenir un diplôme. J'étais toujours intéressé par l'industrie et, à ce stade, j'avais opté pour les sciences de la santé. J'ai donc décidé de travailler pendant un an pour la société pharmaceutique Beecham, ce qui m'a permis d'acquérir une expérience inestimable. Cependant, ce stage m'a appris avant tout que je devais poursuivre mes études. »

« À l'époque, je ne savais pas ce qu'était un doctorat et je crois qu'encore aujourd'hui la plupart des étudiants l'ignorent. Ils ne connaissent pas la structure professionnelle des sciences. »

Andrew Rankin croit que les scientifiques comme lui devraient se rendre dans les écoles pour informer les étudiants. Il s'est donc proposé pour cette tâche auprès du bureau du représentant de l'université, même s'il n'est pas certain d'être la personne la mieux placée pour ce faire.

Au début de ses études de doctorat, Andrew Rankin avait décidé d'étudier le mécanisme de fixation aux récepteurs dans le cadre d'un projet sur la pharmacologie de l'appareil cardiovasculaire; à son grand désarroi, toutefois, ce projet s'est avéré ennuyeux. C'est alors qu'il prit « sans doute la décision la plus difficile jusque là, à savoir celle de changer d'université et de convaincre quelqu'un de me fournir un projet davantage axé sur la physiologie. »

Il était alors à l'Université de Wales, à Cardiff; il choisit d'aller à l'Université de Leeds, grâce à une bourse d'études de la *British Heart Foundation*. Sous la direction du Dr Roger Hainsworth, le Dr Rankin y passa un peu plus de trois ans et il obtint un doctorat en physiologie de l'appareil cardiovasculaire.

« Je n'ai jamais fait de choix de carrière intentionnel, ajoute le Dr Rankin. Si j'en avais fait, je me serais plutôt dirigé vers la médecine. Seules les personnes qui apprécient véritablement ce travail persistent dans ce domaine, car les récompenses tangibles sont très rares alors que les difficultés sont fort nombreuses. Même un doctorat n'est pas suffisant; il faut habituellement obtenir au moins un diplôme post-doctoral. Il faut ensuite trouver un poste dans une faculté pour faire partie du milieu universitaire, et les postes sont très rares. Puis il faut trouver des fonds et conserver ces sources de financement, ce qui est vraiment difficile. Si vous expliquez tout cela à quelqu'un et lui dites le salaire qu'il peut espérer gagner dans vingt ans, personne ne voudra en entendre parler. »

Puisqu'il en est ainsi, qu'est-ce qui le retient alors?

« Le milieu universitaire offre une certaine flexibilité, et c'est ce que j'aime de mon travail. Certes, je dois vendre mes idées aux organismes qui octroient les subventions, mais je peux en revanche orienter mes travaux dans la direction qui m'intéresse, moyennant bien sûr certaines limites. Quel autre travail offre ce genre de possibilités? »

« ...Certes, je dois vendre mes idées aux organismes qui octroient les subventions, mais je peux en revanche orienter mes travaux dans la direction qui m'intéresse, moyennant bien sûr certaines limites... »

« Je me dis souvent que j'aimerais bien recevoir 5 dollars de chaque chirurgien qui, grâce à ces travaux, n'a plus à se lever en pleine nuit pour venir opérer d'urgence. »

« Le premier malade que nous avons eu à traiter, et je crois que ce fut une première dans le monde, fut aussi l'expérience la plus dramatique de ma carrière de médecin. Il s'agissait d'un nourrisson qui souffrait d'atrésie pulmonaire, une des causes de la maladie bleue qui provoque une forte cyanose. À cette époque – c'était en 1978 – les ultrasons cardiaques n'existaient

LE CONTRÔLE DU CŒUR

pas; le diagnostic ne pouvait donc être fait que par cathétérisme cardiaque. Cependant, au moment où nous sommes arrivés à la salle de cathétérisme, le bébé était devenu extrêmement malade : il était bleu et il ne faisait aucun doute qu'il était en train de mourir devant nos yeux, ce qui était fréquent à l'époque. Nous avons donc commencé l'infusion de prostaglandines et, en cinq minutes, la transformation fut totale : le bébé était devenu rose et alerte et il réagissait. C'était absolument incroyable. »

Vers la fin des années 1960 et au début des années 1970, les Drs Peter Olley et Flavio Coceani de l'hôpital pour enfants de Toronto ont commencé à étudier la possibilité d'utiliser les prostaglandines pour le traitement immédiat de certaines malformations cardiaques congénitales chez

les bébés. Les prostaglandines avaient été isolées en 1930 à partir du sperme des moutons (d'où le nom dérivé du mot prostate). En raison de la multitude d'effets métaboliques qu'elles produisent, les prostaglandines étaient devenues en 1968 l'objet de recherches approfondies.

« Presque toutes les anomalies structurales majeures du cœur n'ont que très peu d'effets durant la vie fœtale, précise le Dr Olley. Ce n'est qu'après la naissance, lorsqu'il y a transition de la circulation fœtale à la circulation post-natale, qu'un certain nombre de voies fœtales spéciales se referment et que la circulation pulmonaire se relâche, que commencent à se manifester pleinement les effets néfastes de l'anomalie cardiaque. »

« Nous avons donc pensé que si nous réussissions à arrêter ce processus de transition et à maintenir certaines des caractéristiques de la circulation fœtale, nous serions alors en mesure d'intervenir plus efficacement par voie chirurgicale. »

Les Drs Olley et Coceani étaient particulièrement intéressés par le canal artériel. Ce vaisseau, qui est un des plus gros de la circulation fœtale, se referme juste après la naissance. « Chez certains bébés, le canal artériel constitue la seule voie par laquelle le sang parvient aux poumons à cause de certaines anomalies ou, dans d'autres cas, c'est la seule voie par laquelle le sang peut être acheminé dans la circulation systémique. Dans la plupart des cas, le traitement consistait auparavant à créer une voie artificielle qui agissait comme le canal artériel; cependant, lorsque les bébés étaient amenés à la salle d'opération, ils étaient déjà très malades et un grand nombre mourait. »

Les Drs Olley et Coceani ont donc pensé que, s'ils réussissaient à maintenir le canal artériel ouvert pendant un certain temps après la naissance, ils pourraient dès lors stabiliser l'état des bébés et les garder en bonne forme physique jusqu'au moment de l'opération.

« Des travaux réalisés en Angleterre durant les années 1940 nous avaient appris que l'oxygène était le principal facteur qui déclenchait la fermeture du canal artériel, ajoute le Dr Olley. Cependant, personne ne savait précisément comment l'oxygène agissait sur les muscles lisses de ce vaisseau sanguin. Divers agents chimiques comme l'adrénaline, l'acétylcholine et la bradykinine avaient été étudiés, mais sans résultat. C'est alors que nous avons songé aux prostaglandines. »

Les prostaglandines ne semblaient pas être directement liées à la fermeture du canal artériel, mais de solides données indiquaient que celles-ci contribuaient à garder ce canal ouvert chez le fœtus. « Il s'agissait d'un concept

assez révolutionnaire, celui d'un mécanisme assurant le maintien actif de l'ouverture du conduit. »

La première utilisation des prostaglandines à cette fin, qui a été décrite précédemment, a révélé que ces substances pouvaient en fait garder le canal artériel ouvert chez les bébés souffrant de cardiopathies.

« L'utilisation des prostaglandines nous a permis de stabiliser l'état des bébés et d'éliminer tous les effets métaboliques résultant d'une insuffisance cardiaque grave ou d'une cyanose grave; de cette façon, nous pouvons opérer les bébés de façon sélective, 24 heures, 48 heures et même dans certains cas plusieurs semaines après l'incident, lorsque leur état s'est stabilisé et qu'ils sont en bien meilleure santé, indique le Dr Olley. Je me dis souvent que j'aimerais bien recevoir 5 $ de chaque chirurgien qui, grâce à ces travaux, n'a plus à se lever en pleine nuit pour venir opérer d'urgence. »

Avec les prostaglandines, le canal artériel peut être gardé ouvert indéfiniment; en pratique, toutefois, cette durée est limitée du fait que les prostaglandines doivent être administrées par voie intraveineuse.

« Il s'agit d'une application clinique directe et très importante de travaux qui, à leur début, n'étaient qu'un volet d'une recherche fondamentale, déclare-t-il. Ces travaux nous ont en outre appris qu'il était possible de provoquer la fermeture du canal artériel chez les bébés prématurés, parce que ce canal reste souvent ouvert et crée de graves problèmes de circulation. L'administration de médicaments qui empêchent la formation des prostaglandines permet de provoquer, chez ces bébés, la fermeture du canal artériel. Ce traitement, qui se fait habituellement par l'administration d'indométacine, est lui aussi devenu courant. »

Les Drs Olley et Coceani ne savaient pas quelle était la prostaglandine vraiment importante dans ce processus : s'agissait-il de la prostaglandine E-2, de la prostaglandine I-2 ou de la prostacycline. Cette famille comprend quelque 20 composés apparentés, qui ne portent pas tous le nom de prostaglandine mais qui sont tous dérivés du même précurseur.

« Il m'est alors venu l'idée de voir s'il y avait des récepteurs protéiniques spécifiques pour l'une ou l'autre de ces prostaglandines dans les muscles lisses du canal artériel, ce qui pouvait nous donner un indice quant à celle qui était vraiment importante, ajoute Peter Olley. Nous avons toutefois éprouvé un problème d'ordre pratique, car, bien que le canal soit un vaisseau assez gros, il est très difficile d'en extraire suffisamment de tissus après l'avoir purifié et en avoir séparé les membranes. J'ai donc décidé d'étudier le cœur, car il nous était

« Tout le domaine de la génétique des malformations cardiaques est donc primordial; il n'y a malheureusement pas beaucoup de recherches, car c'est un domaine difficile et peu de gens s'y intéressent. »

possible d'obtenir des cœurs de bœuf. Ces organes sont gros et comportent beaucoup de tissus; de plus nous avions déjà commencé à en séparer les membranes pour d'autres expériences. Nous avons alors découvert la présence dans le muscle cardiaque d'un récepteur spécifique à la prostaglandine E-2. Nous l'avons caractérisé et purifié et nous croyons que celui-ci pourrait jouer un rôle très important dans la régulation des réactions du cœur notamment à l'adrénaline et à la noradrénaline. À notre avis, il ne s'agit pas du principal régulateur, mais plutôt d'un régulateur précis qui agirait sur la fréquence cardiaque, la force de contraction, la façon dont les impulsions électriques sont transmises dans le muscle cardiaque, etc. »

Selon le Dr Olley, les mécanismes qui contrôlent la circulation coronarienne se chevauchent beaucoup. L'hypothèse selon laquelle d'autres membres de la famille des prostaglandines, autres que la E-2, pourraient être responsables du spasme coronarien et par conséquent des crises cardiaques suscite encore beaucoup d'intérêt. Toute la question demeure sans réponse : comment ces substances agissent-elles sur le cœur et dans quelle mesure sont-elles responsables des dommages causés par un infarctus du myocarde et contribuent-ils au rétablissement après la reperfusion?

« Il existe des médicaments spécifiques qui inhibent de façon sélective l'une ou l'autre des voies métaboliques du précurseur de toutes ces prostaglandines qui peuvent prendre trois ou quatre directions différentes, précise Peter Olley. Si on réussit à bloquer la réaction indésirable, on peut alors encourager la formation des composés recherchés. Il existe toute une série de médicaments expérimentaux qui commencent à être mis en marché. Aucun ne peut encore être utilisé pour des essais cliniques à grande échelle, mais ils suscitent beaucoup d'intérêt. Les approches explorées visent soit à bloquer la synthèse des prostaglandines, soit à fabriquer des médicaments qui bloqueront ou stimuleront le récepteur, si la structure de ce dernier est connue. La compréhension des récepteurs constituerait donc, du point de vue conceptuel, un grand pas en avant. Notre université possède une équipe très solide de chercheurs spécialisés en chimie des protéines. Si nous réussissons à établir la structure du site de fixation, nous serons alors en mesure de mettre au point des médicaments ou des substances chimiques qui se fixeront à ces sites ou les bloqueront. »

Selon le Dr Olley, ce concept des récepteurs est connu depuis longtemps, mais ce n'est vraiment qu'au cours des 15 dernières années, et plus précisément de la dernière décennie, qu'il a connu un véritable essor. De nombreux facteurs y ont contribué, notamment la capacité de séparer les diverses

composantes des membranes cellulaires, la disponibilité des composés marqués par des substances radioactives, les progrès de la chimie des protéines, la capacité de séparer les protéines et de les étudier en très faibles quantités, ainsi que tous les progrès de la biologie moléculaire. Peter Olley travaille dans ce domaine depuis environ trois ans et demi.

« Nous avons réussi à purifier cette protéine particulière. Nous tentons maintenant d'en purifier des quantités suffisantes pour pouvoir ensuite appliquer les techniques de biologie moléculaire. Il s'agirait probablement d'obtenir des anticorps à cette protéine et peut-être de la cloner. Un grand nombre de nos travaux portent également sur la transduction des signaux à travers les cellules musculaires du cœur. »

« Nous étudions actuellement le lien qui existe entre d'une part la fixation de la prostaglandine à cette protéine située dans la membrane cellulaire et d'autre part le contrôle des changements chimiques intracellulaires ainsi que des changements fonctionnels (fréquence cardiaque, contractilité, etc). »

Lorsque le Dr Olley a commencé ses recherches sur les prostaglandines en collaboration avec le Dr Flavio Coceani à la fin des années 1960, seuls quelques autres chercheurs dans le monde s'intéressaient à cette question.

« On pouvait presque les compter sur les doigts d'une seule main. Depuis, tout ce domaine a connu un essor prodigieux. Il y a une dizaine d'années, nous croyions vraiment avoir affaire à un système majeur de contrôle des vaisseaux sanguins, dans lequel toute l'intégrité du système vasculaire dépendait d'un équilibre entre d'une part la thromboxane, une substance proche des prostaglandines qui est synthétisée en grande partie par les plaquettes et qui a tendance à provoquer la constriction des vaisseaux sanguins et à favoriser la coagulation et, d'autre part, la prostacycline qui provient essentiellement de l'endothélium, la membrane qui tapisse les vaisseaux sanguins, et qui a tendance à relâcher les vaisseaux sanguins et donc à stopper la coagulation. Depuis, nous nous sommes quelque peu éloignés de cette hypothèse. Il y a eu un très grand enthousiasme au départ, lorsque les compagnies pharmaceutiques ont soudainement pris conscience de la possibilité qui s'offrait. »

L'allégation voulant que le fait de prendre une aspirine par jour offre une certaine protection contre les crises cardiaques ou les accidents vasculaires – car l'aspirine bloque la formation de la thromboxane – découle de ces travaux. Un certain nombre d'essais cliniques ont été entrepris sur cette question.

« À l'heure actuelle, la plupart des données semblent indiquer que le fait de prendre une aspirine par jour ou une très faible dose d'aspirine peut

avoir un effet bénéfique sur la prévention des crises cardiaques, soutient Peter Olley. Le problème, c'est qu'il y a également des risques à consommer de l'aspirine régulièrement, notamment des risques d'ulcères gastriques. Cette question suscite encore beaucoup de controverse et d'incertitudes. Il est toutefois difficile, à la lumière des résultats d'un ou de deux essais, de réfuter l'allégation voulant que l'administration d'une faible dose d'aspirine semble avoir un effet bénéfique chez les hommes en bonne santé. »

Le Dr Olley s'est dirigé en recherche après avoir terminé sa formation de cardiologue, en Grande-Bretagne.

« Je me suis d'abord intéressé aux problèmes cardiaques des adultes et j'ai traité des personnes souffrant de maladies coronariennes, d'hypertension et autres maladies du genre, puis j'ai commencé à m'intéresser de très près aux cardiopathies chez les enfants. C'est ce qui m'a amené au Canada. Plus précisément, je voulais voir ce que l'on pouvait faire pour retarder le passage de la circulation fœtale à la circulation postnatale, car il ne faisait aucun doute que cela pouvait avoir un effet bénéfique. C'est donc ma curiosité pour un problème pratique qui m'a amené à faire de la recherche. »

Il ajoute que les malformations cardiaques congénitales sont devenues plus importantes au Canada, car les autres types de problèmes cardiovasculaires ont diminué.

« Les données sur la morbidité ou la mortalité chez les adultes révèlent que la majeure partie des décès dus à des cardiopathies congénitales se produisent durant l'enfance. En revanche, si l'on calcule en terme « d'années utiles de vie perdue », les malformations cardiaques congénitales revêtent une toute autre importance. Tout le domaine de la génétique des malformations cardiaques est donc primordial; il n'y a malheureusement pas beaucoup de recherches, car c'est un domaine difficile et peu de gens s'y intéressent. »

CHAPITRE 6

MYOCARDIOPATHIE CHEZ LES BUVEURS DE BIÈRE

En 1967, le Dr Yves Morin, cardiologue à l'Hôtel-Dieu de Québec, le plus vieil hôpital d'Amérique du Nord à poursuivre sans interruption ses activités, a observé un phénomène nouveau. « Nous avons tout à coup commencé à recevoir à l'urgence des malades qui mouraient d'une insuffisance cardiaque, déclarait-il récemment. À l'autopsie, le tissu du muscle cardiaque de ces malades présentait un aspect bizarre : les vacuoles (cavités dans le protoplasme) étaient très inhabituelles. De plus, ils avaient une mauvaise coloration de la peau et ils étaient morts subitement. » Dans tous les cas, il s'agissait d'hommes entre 40 et 60 ans. La plupart pratiquaient un travail épuisant sur le plan physique, comme celui de débardeur, et le Dr Morin et ses collègues ont d'abord cru que cette pathologie était d'origine professionnelle. Ils ont toutefois appris par la suite qu'un grand nombre de ces malades étaient en chômage, puis ont découvert qu'ils avaient tous un point en commun. « Ils étaient tous de grands buveurs de bière, relate Yves Morin, et ils consommaient en moyenne 24 petites bouteilles par jour. L'un d'entre eux, un camionneur, buvait 30 grosses bouteilles de bière

« Nous avions affaire à une nouvelle maladie ... comme alors sous le nom de myocardiopathie des buveurs de bière du Québec. Cette cécité a persisté pendant environ un an et a disparu depuis. »

chaque jour en faisant le trajet entre Montréal et Sept-Îles. Il gardait un seau entre ses jambes pour uriner dans le camion, à cause de la quantité de bière qu'il ingurgitait. Il camouflait sa bouteille dans un journal, pour que personne ne le remarque en train de boire. »

Pour cette raison, le Dr Morin a cru que ces malades devait souffrir de myocardie éthylique. À l'époque, l'Hôtel-Dieu avait la chance de compter parmi son personnel un excellent pathologiste, le Dr Jean-Louis Bonenfant, et selon ce dernier, les coupes microscopiques faites à partir du tissu cardiaque des victimes indiquaient quelque chose de bien différent. De plus, cette nouvelle maladie se manifestait soudainement et avec une gravité intense, alors que l'évolution de la myocardie éthylique se produit lentement et progressivement.

« Le tableau clinique des deux maladies différait, précise le Dr Morin. Ainsi, le phénomène de groupement des victimes observé à Québec n'existait pas dans le cas de la myocardie éthylique. De plus, certains malades mouraient à l'urgence et le taux de mortalité était de 50 p. 100, ce qui n'est pas le cas avec la myocardie éthylique. »

Le Dr Morin et ses collègues ont su qu'ils étaient vraiment sur la bonne piste lorsqu'ils ont appris, en interrogeant les malades, que tous buvaient la même bière, la *Dow*.

« Nous n'aurions jamais trouvé la cause de cette maladie, n'eût été de l'existence d'une petite brasserie locale qui fabriquait la bière *Dow*, la marque la plus vendue à l'époque, ajoute le Dr Morin. Cette brasserie ne produisait que la quantité nécessaire pour approvisionner une petite région située autour de la ville de Québec. Une étude de marché avait révélé que les consommateurs de cette région préféraient la bière avec un collet. Or, les tavernes lavaient les verres en les faisant tremper dans une solution de détergent, sans par la suite les rincer ou les assécher. Il restait donc une pellicule de détergent qui empêchait la formation du collet de mousse. Aussi, pour résoudre ce problème, la brasserie avait-elle décidé d'ajouter un anti-détergent dans la bière, et cet anti-détergent était du cobalt. »

Comme des Sherlock Holmes de l'ère moderne, le personnel de l'Hôtel-Dieu de Québec a fait la preuve que le cobalt était la cause de cette nouvelle cardiopathie. En effet, même si le cobalt était utilisé ailleurs, notamment à Montréal, aux États-Unis et en Belgique, la quantité ajoutée à la bière à Québec était extrêmement élevée, soit environ 1 000 fois plus qu'à Montréal. En outre, des expériences réalisées par l'équipe médicale ont révélé la manifestation du même type de lésions chez des cobayes.

En dépit du scepticisme du fabricant de bière, qui insistait au début pour dire qu'il s'agissait tout simplement de myocardie éthylique, le Dr Morin et ses collègues ont réussi à prouver leurs allégations.

« Nous avions inventé une nouvelle maladie, souligne le Dr Morin, connue alors sous le nom de myocardiopathie des buveurs de bière de Québec. Celle-ci a persisté pendant environ un an et a disparu depuis. »

Cette disparition s'explique du fait que le cobalt a été éliminé, non seulement par la compagnie *Dow* (qui devait plus tard cesser ses activités), mais dans le monde entier. Le problème de la *Dow* était dû en partie au fait que celle-ci, contrairement aux autres brasseries, utilisait la même bière pour la vente en fûts et en bouteilles. Cette pratique a toutefois permis de découvrir plus facilement la cause de la maladie, car l'effet de groupement était plus marqué.

Après la publication de cette découverte dans les journaux, l'équipe de l'Hôtel-Dieu a reçu un appel en provenance d'Omaha, au Nebraska, où une situation similaire semblait être en voie de se développer.

« Je me suis rendu là-bas avec un pathologiste, déclare Yves Morin, et je me suis rendu compte que tout le monde avait peur d'être poursuivi en justice. Le soir de notre arrivée, nous avons décidé d'aller prendre une bière. Les

« Il restait donc une pellicule de détergent qui empêchait la formation du collet de mousse. Aussi, pour résoudre ce problème, la brasserie avait-elle décidé d'ajouter un anti-détergent dans la bière, et cet anti-détergent était du cobalt. »

gens nous ont alors dit que cette bière était fabriquée par une brasserie locale. Lorsque je leur ai demandé de quelle brasserie il s'agissait, le serveur n'a pas osé mentionner le nom et s'est contenté de pointer du doigt la bière en question. Il s'agissait de la Stohrs. La famille Stohrs était extrêmement puissante à Omaha et tout le monde était inquiet. »

Le Dr Morin a observé à Omaha des cas en tous points similaires à ceux qui s'étaient produits à Québec. Il a rapporté quelques bouteilles de bière qu'un biochimiste, Guy Nadeau, a analysé pour en déterminer la teneur en cobalt.

« La même histoire se répétait : une petite brasserie locale fabriquait de la bière qui était vendue en fûts aux tavernes et ailleurs en bouteilles, ajoute le Dr Morin. À Montréal, les brasseries ajoutaient elles aussi du cobalt, mais les quantités étaient très faibles et incorporées uniquement à la bière vendue dans les tavernes. Personne n'ajoutait de cobalt à la bière embouteillée, car, dans ce dernier cas, le problème du détergent ne se posait pas. Une petite brasserie n'avait pas les moyens de fabriquer des bières différentes pour la vente en fûts et en bouteilles. »

« Nous avons par la suite découvert un autre endroit à Minneapolis où existait un problème analogue. Il y avait également en Belgique des centaines de petites brasseries. La brasserie de Québec a fini par fermer ses portes, ce qui est dommage d'une certaine façon, car il s'agissait de la plus vieille en Amérique du Nord. À l'époque, bien des gens de la région nous en ont voulu; il aurait toutefois suffi de supprimer le cobalt. »

Cette découverte a rendu le Dr Morin et ses collègues célèbres dans le monde entier en tant que spécialistes des myocardiopathies. En 1967, un numéro spécial du *Journal de l'Association médicale Canadienne* a été consacré à cette nouvelle maladie et des articles sur le sujet ont été publiés dans les revues médicales du monde entier. Cette découverte a en outre permis d'approfondir nos connaissances sur ce type de cardiopathie, en plus d'avoir contribué à protéger les consommateurs contre la répétition de risques similaires.

« Nous ne savions pas à l'époque que les myocardiopathies pouvaient être foudroyantes et entraîner la mort en moins d'une semaine, ajoute le Dr Morin. Cela a été démontré cliniquement. De plus, aucun test n'avait jusque là été effectué pour étudier les effets des additifs sur le cœur. Aujourd'hui, chaque fois que l'on propose d'utiliser un nouvel additif dans un produit de consommation, des études sur le myocarde sont d'abord effectuées sur des animaux. La Direction générale de la protection de la santé, de Santé et Bien-être social Canada, m'a indiqué qu'un nombre étonnamment élevé de substances sont to-

xiques pour le myocarde. Nous comprenons maintenant que le cœur est beaucoup plus sensible aux divers agents, autant toxiques qu'infectieux, que nous ne le croyions auparavant. »

Le Dr Morin a fait ses études de médecine à l'Université de Toronto et à l'Hôpital général de Toronto, ce qui était inhabituel à l'époque (1956-1962) pour un Canadien-français. Cela a été possible, non seulement en raison des aptitudes particulières de Yves Morin en anglais, mais aussi grâce au Dr Ray Farquharson de l'Hôpital général de Toronto, qui fut à l'origine d'un projet visant à inciter des Canadiens-français à venir à Toronto. Le Dr Farquharson a aussi largement contribué à la mise sur pied du Conseil de recherches médicales du Canada, dont il fut le premier président.

À Toronto, le Dr Morin a été influencé par le Dr Douglas Wigle, expert en myocardiopathie, qui a fait les démarches nécessaires pour que le Dr Morin aille étudier au *National Heart Hospital* de Grande-Bretagne, sous la direction du Dr Paul Wood. Selon le Dr Morin, le Dr Wood a eu une influence non seulement sur lui, mais sur toute une génération de cardiologues aux États-Unis et en Europe.

Contrairement à d'autres chercheurs interviewés, le Dr Morin n'a pas toujours eu un intérêt marqué pour les sciences. Durant ses études de médecine, très peu de recherches se faisaient au Canada et, bien qu'il s'intéressait au cœur d'une façon générale, c'est davantage l'influence personnelle de sommités comme Wigle et Wood qui l'a amené à faire de la recherche.

« Nous avons par la suite découvert un autre endroit à Minneapolis où existait un problème analogue. Il y avait également en Belgique des centaines de petites brasseries. La brasserie de Québec a fini par fermer ses portes... »

PYREX
3024
450
400

« L'organisme contrôle très étroitement le volume sanguin. Lorsque ce volume est trop faible, l'animal a soif et il produit moins d'urine. S'il y a trop de sang, la production d'urine augmente. Ce n'est pas tout. Des données révèlent qu'il y aurait une redistribution des liquides à l'intérieur de l'organisme, c'est-à-dire qu'il y aurait dans l'organisme des réservoirs dans lesquels seraient entreposés des liquides en période d'abondance pour être utilisés au besoin. L'hypothèse que je propose est la suivante : lorsque le cœur détecte un excès de liquide, il envoie des signaux nerveux et hormonaux, non seulement pour accroître la production d'urine, mais aussi pour réduire l'absorption de liquides par l'intestin et accroître la filtration de liquide acellulaire à travers la rate dans le système lymphatique. Mon projet vise à étudier, chez le rat, les effets de la surcharge de liquides, de l'hémorragie et de la manipulation hormonale sur les mouvements de l'eau et des sels à travers la paroi intestinale ainsi qu'à travers la rate vers le système lymphatique. À l'aide d'un ballonnet minuscule implanté

LÉZARDS, SACS LYMPHATIQUES...

« ...J'ai donc formulé l'hypothèse suivante : la rate servirait de voie de contrôle du mouvement des liquides, de l'intérieur des vaisseaux sanguins vers le système lymphatique. »

dans le cœur, je vais provoquer l'étirement du cœur, de manière à reproduire les effets d'un excès de liquide. Il sera alors possible d'étudier comment les signaux provenant du cœur règlent l'équilibre hydrique. Enfin, en utilisant des lézards chez qui l'excès d'eau est stocké dans des sacs situés sous la peau, je vais tenter d'expliquer la régulation du volume du liquide lymphatique. »

C'est en ces termes on ne peut plus clairs que Susan Kaufman, du département de médecine de l'Université de l'Alberta, a résumé un des projets pour lesquels elle présentait une demande de subvention de recherche auprès du Conseil de recherches médicales du Canada.

Une fois les travaux en cours, Susan Kaufman a présenté un rapport plus détaillé sur les progrès réalisés :

« Nous avons mis au point un système qui nous permet d'introduire un petit ballonnet dans le cœur du rat. Nous avons constaté que le gonflement du ballonnet provoque une augmentation de la production d'urine; les rats boivent moins et l'absorption de sel diminue. Le gonflement du ballonnet simule une augmentation du volume sanguin, car cela provoque l'étirement du muscle cardiaque. Nous avons déjà établi les causes et les effets; nous voulons maintenant déterminer les réactions intermédiaires. »

« En fait, je voulais faire quelque chose qui permettrait d'élargir nos connaissances fondamentales et qui pourrait avoir des applications pour l'homme et la recherche. »

L'intestin est un des compartiments de l'organisme qui peut servir au stockage de liquides.

« Nous avons effectué quelques travaux préliminaires qui nous ont permis de démontrer de façon rudimentaire que l'état de déshydratation de l'animal influe sur la quantité de liquide retenue dans l'intestin. Si l'animal est déshydraté, il puise davantage de liquides dans l'intestin; c'est un processus très simple, mais personne ne l'avait encore démontré. Nous voulons maintenant tenter de découvrir d'où proviennent les signaux qui indiquent à l'organisme qu'il n'y a pas suffisamment d'eau et quels mécanismes règlent le mouvement de liquides hors de l'intestin. »

La rate est l'un des organes servant de réservoir de sang chez certains animaux, notamment chez le cheval et le chien. Par exemple, lorsqu'un choc se produit comme un accident avec perte de sang, la rate se contracte et le sang qu'elle renferme est expulsé dans la circulation. Un tel effet, qui s'ajoute aux autres fonctions de la rate, n'est pas très marqué chez l'homme et il l'est encore moins chez le rat.

« J'ai donc formulé l'hypothèse suivante : la rate servirait de voie de contrôle du mouvement des liquides, de l'intérieur des vaisseaux sanguins vers le système lymphatique. Ce système recueille le liquide acellulaire qui s'échap-

pe de tous les vaisseaux sanguins, l'amène vers un conduit central et finit par le retourner au cœur. »

« Le volume contenu dans le système lymphatique varie suivant l'état d'hydratation de l'animal, ce qui est très difficile à déterminer chez les mammifères, car il s'agit d'un système très diffus. Nous voulions voir si, par l'entremise de la rate, le liquide était dérivé vers le système lymphatique et si une surcharge de liquide chez l'animal provoquait une augmentation de la quantité de liquide expulsée. En d'autres termes, nous augmentons le volume sanguin pour voir comment l'organisme réussit à se débarrasser de l'excès de liquide. Il l'achemine vers la rate et le liquide passe dans le système lymphatique. »

Comme il fallait s'y attendre, le Dr Kaufman et son stagiaire d'été, Matthew Choi, ont constaté qu'il était techniquement assez difficile de mesurer les réactions qui se produisent car les vaisseaux sanguins en cause sont petits. Ils ont toutefois réussi à insérer de tubes minuscules, servant de canules dans les vaisseaux sanguins qui alimentent la rate, ce qui leur a permis de mesurer l'épaisseur du sang et sa teneur en protéines.

« Nous avons constaté que l'augmentation du volume sanguin, par injection de sérum physiologique par voie intraveineuse, provoque chez le rat une élévation immédiate de la teneur en protéines ainsi qu'un épaississement du sang à la sortie de la rate. Cela signifie qu'il y a filtration des liquides hors de la rate, un mécanisme qui semble faire l'objet d'un certain contrôle. »

« C'est la première fois qu'il est démontré que la rate joue un rôle dans la régulation du volume sanguin, à part celui de stocker le sang entier. Ce dernier est différent car la rate ne fait alors que retenir le sang entier et l'expulser au besoin. »

« Nous aimerions pouvoir montrer que le déclenchement d'une hémorragie chez le rat provoque une entrée nette de liquides dans la rate. Cependant, nous n'en sommes pas certains. Cette hypothèse veut que la rate contrôle le passage des liquides dans la circulation et leur sortie. Il a été établi qu'il se passe certainement des réactions dans la rate; reste maintenant à déterminer quels mécanismes contrôlent ces réactions. Nous pouvons examiner les contrôles nerveux – il y a en effet beaucoup de nerfs qui innervent la rate – et étudier leurs effets. Par exemple, si nous sectionnons ces nerfs, la rate continue-t-elle de jouer cette fonction ? S'agit-il plutôt d'un mécanisme hydrostatique tributaire de la pression ? D'un mécanisme de contrôle hormonal ? Il faut aussi examiner le rôle possible d'hormones bien connues comme l'angiotensine et le facteur natriurétique auriculaire. »

Pour ses travaux sur la régulation du volume du liquide lymphatique, Susan Kaufman utilise entre autres le chuckwalla, un lézard qui vit dans les régions désertiques du sud des États-Unis. Lorsqu'il pleut, ce petit animal emmagasine du liquide dans les sacs lymphatiques situés le long de son corps et, lorsque le temps est sec, ces sacs rétrécissent.

« Les sacs renferment de la lymphe, précise le Dr Kaufman. Nous cherchons à déterminer si le facteur natriurétique auriculaire a des effets sur ce processus, à savoir s'il influe sur le volume de lymphe emmagasiné dans le système lymphatique? »

Susan Kaufman veut mesurer la quantité de liquide dans ces sacs avant et après l'administration du facteur natriurétique auriculaire, pour voir si cette quantité varie. Elle a déjà travaillé avec des iguanes à l'Université de Cambridge et elle souligne que ces animaux supportent très bien les interventions chirurgicales. Pour ce qui est des lézards :

« Nous avons essayé de retirer le liquide; il n'y a rien de plus facile. Il suffit d'introduire une aiguille et de prélever le liquide, d'en mesurer la quantité, de le réinjecter dans des conditions stériles, puis d'administrer le facteur natriurétique auriculaire et de voir si le volume a changé. Il serait également très intéressant de pouvoir étudier ultérieurement d'autres phénomènes, comme l'étirement du cœur, pour voir s'ils produisent les mêmes effets. »

Bien que les travaux du Dr Susan Kaufman tiennent essentiellement de la recherche fondamentale – il s'agit de déterminer la nature d'un mécanisme physiologique – ils ont de toute évidence des répercussions pratiques. En effet, si l'on réussit à mieux comprendre l'équilibre hydrique dans l'organisme, ces connaissances pourront servir à résoudre des problèmes cardiovasculaires.

D'autres travaux de Susan Kaufman, qui portent cette fois-ci sur la pression artérielle et le volume sanguin durant la grossesse, ont une application pratique encore plus directe.

« Il existe toute une série d'expériences qui doivent être réalisées de toute urgence, ajoute-t-elle. Durant la grossesse, il se produit habituellement une diminution de la tension artérielle et la réaction des vasopresseurs à l'angiotensine diminue. Dans les cas de toxémie – qui demeure un problème terrible – la malade devient hypertendue. Fait intéressant à souligner, lorsqu'il y a toxémie, la réaction à l'angiotensine devient similaire à celle qui se produit chez les femmes qui ne sont pas enceintes, et ce même avant qu'il y ait élévation de la tension artérielle, avant qu'il n'y ait toxémie. »

« Il faut arriver à comprendre ce qui se passe dans ce dernier cas. On se demande également, chez les malades toxémiques, s'il faut réduire ou aug-

menter l'apport en sel. On ne le sait pas vraiment. Nous étudions donc, entre autres choses, les effets de l'apport en sel sur la réaction des vasopresseurs à l'angiotensine durant la grossesse. Certaines rates ont un régime hyposodé, d'autres un régime riche en sel, et les réactions observées sont entièrement différentes. Essentiellement, avec un régime riche en sel, la sensibilité des vasopresseurs persiste durant toute la grossesse, alors qu'elle diminue progressivement chez les rates recevant un régime hyposodé. Il ne s'agit là, bien sûr, que de résultats préliminaires, qui pourraient cependant s'avérer importants pour le traitement de l'hypertension durant la grossesse. »

Susan Kaufman est diplômée en chimie. En raison de son intérêt pour « les petites bestioles », elle avait décidé au début de combiner son intérêt pour la biologie à celui pour la chimie et d'étudier les effets des produits chimiques toxiques sur l'environnement et la pollution.

« C'était en 1965, bien avant que l'écologie ne soit à la mode, et je me demande parfois si je n'aurais pas dû suivre ma première idée. Quoi qu'il en soit, j'ai choisi de faire une maîtrise en zoologie, qui comportait entre autres un cours sur la physiologie des insectes. C'était mon premier contact avec la physiologie et ce domaine m'a tellement intéressé que j'ai abandonné la chimie pour la physiologie. »

L'étude de la zoologie l'a déçue, en partie parce que cette science est avant tout purement descriptive et qu'elle s'intéressait davantage aux mécanismes. Elle s'est rendu compte qu'elle ne pouvait se résoudre à consacrer du temps et de l'argent uniquement pour décrire des systèmes animaux.

« En fait, je voulais faire quelque chose qui permettrait d'élargir nos connaissances fondamentales et qui pourrait avoir des applications pour l'homme et la recherche médicale. J'ai fait mes études de premier cycle à Londres et mes études supérieures à McGill et à l'Université de la Colombie-Britannique; je suis ensuite retournée à Cambridge pour y faire des études post-doctorales, puis j'ai passé trois ans en Suisse. À Cambridge, j'ai travaillé avec James Fitzsimons, le père de la physiologie de la soif, du contrôle de l'apport de liquide et de sel, et j'ai poursuivi ces travaux en Suisse, avec George Peters. »

Susan Kaufman explique que son intérêt pour les lézards n'est pas uniquement professionnel :

« J'aime beaucoup les reptiles. J'en ai eu à la maison pendant très longtemps. J'en ai gardé un chez moi pendant près de 13 ans. Le chuckwalla au laboratoire se nomme Pancake et celui que j'ai à la maison s'appelle Chumpo. Il est très grand et gras comme un voleur. »

« L'hypertension existe sous deux formes principales, à savoir l'hypertension primitive ou essentielle, ... et l'hypertension secondaire qui résulte d'une anomalie connue... »

Plus nous en apprenons sur les mécanismes qui contrôlent la tension artérielle dans l'organisme, plus ils se révèlent complexes. Chez une personne en santé, ces mécanismes collaborent tous d'une façon extraordinaire à maintenir la tension artérielle dans les limites de ce que les médecins qualifient de normales. Comme l'indique William Boyd : « En dépit du fait que ces divers facteurs varient continuellement, la coordination entre les divers éléments de l'appareil circulatoire est à ce point parfaite que, dans des conditions normales, tout changement soudain de la tension artérielle est ramené rapidement à la normale. Cependant, si la tension se maintient continuellement en-deçà ou au-dessus de la normale, on parle alors respectivement d'hypotension et d'hypertension. » Les contractions du cœur – la pompe – ainsi que la résistance des vaisseaux sanguins – les conduits – sont deux mécanismes qui de toute évidence participent au contrôle de la tension à l'intérieur de ce système complexe. D'autres facteurs commencent toutefois à s'ajouter; c'est le cas par exemple du facteur natriurétique auriculaire mentionné dans les chapitres précédents.

UN THERMOSTAT RÉGLÉ TROP HAUT

Le Dr Jacques de Champlain et ses collègues du Centre de recherche de l'Hôpital Sacré-Cœur de Montréal ont récemment découvert un autre facteur, le système nerveux sympathique, qui s'applique dans certains cas. Ce système se compose de fibres et de nerfs qui innervent différentes structures comme le tube digestif, les vaisseaux sanguins, les poumons, le cœur, l'utérus, les ganglions lymphatiques et la vessie. Ses actions ne sont soumises à aucun contrôle volontaire et sont pour la plupart involontaires.

« Nous croyons que les cas où le système nerveux sympathique pourrait jouer un rôle dans le développement ou le maintien de l'hypertension toucheraient jusqu'à 40 p. 100 des malades atteints d'hypertension essentielle », explique le Dr de Champlain.

L'hypertension existe sous deux formes principales, à savoir l'hypertension primitive ou essentielle, dont la cause est inconnue, et l'hypertension secondaire qui résulte d'une anomalie connexe, par exemple une maladie inflammatoire du rein. La désignation « hypertension essentielle » n'a en fait aucune signification et ne fait que témoigner, comme l'a indiqué Boyd, « de notre absence de connaissances précises sur la nature et la cause de cet état ». Il est probable que la personne qui a choisi cette désignation a pensé qu'il s'agissait d'un trouble « essentiel » du seul fait qu'il était présent. Ce qu'il importe de savoir, c'est que la grande majorité des cas d'hypertension, soit environ 90 p. 100, entrent dans cette catégorie.

En dépit de l'importance de cette maladie, qui expose les personnes qui en souffrent à de plus hauts risques de crises cardiaques et d'accidents cérébrovasculaires, les médecins ne s'entendent pas sur la définition de l'hypertension artérielle, ou plutôt sur ce qu'est une tension artérielle normale. Selon la définition habituelle, il y a hypertension lorsque la tension artérielle systolique se maintient au-dessus de 150 mm de mercure et que la tension diastolique dépasse 90 mm. Si l'on se fie à certaines études, entre 10 et 20 p. 100 de la population du Canada souffrirait d'hypertension sur la base de cette définition. Quoi qu'il en soit, la découverte du Dr de Champlain peut être considérée importante ne serait-ce qu'en raison du grand nombre de personnes en cause.

Le Dr de Champlain souligne que l'on sait maintenant que le système sympathique peut contribuer à la croissance excessive des tissus cardiovasculaires. Ce phénomène peut provoquer un rétrécissement de la lumière des vaisseaux sanguins et un élargissement du cœur, deux complications de l'hypertension qui finissent par provoquer une insuffisance cardiaque ou une maladie coronarienne.

« Voilà pourquoi nous nous intéressons à ce point au système sympathique, nous croyons en effet que l'hyperactivité de ce système peut constituer un facteur de risque additionnel », ajoute le Dr de Champlain.

Pour déterminer si le système nerveux sympathique d'un malade est hyperactif, Jacques de Champlain mesure les neurotransmetteurs qui circulent dans le sang, les neurotransmetteurs étant les substances par lesquelles les impulsions du système nerveux sympathique sont transmises aux cellules cibles. Parmi ces neurotransmetteurs, mentionnons les catécholamines (adrénaline et noradrénaline) et le neuropeptide Y. Grâce à des techniques de dosage nouvelles et plus sensibles, il est maintenant possible de mesurer le niveau d'activité du système nerveux sympathique.

En 1983, un chercheur du nom de D.S. Goldstein a passé en revue la documentation mondiale sur les catécholamines en circulation chez les malades hypertendus et il en a conclu qu'il existe une sous-population chez qui le niveau de catécholamines en circulation est supérieur à la normale. En comparant ce groupe aux personnes ayant un taux normal de catécholamines, le Dr de Champlain a observé également une fréquence cardiaque plus élevée et une plus grande contractilité du muscle cardiaque. Il semble donc que, chez certains malades, l'augmentation de l'activité du système nerveux sympathique provoque un accroissement de la fréquence cardiaque et de la contractilité du muscle.

Le Dr de Champlain a aussi constaté que la majorité des personnes ayant un taux plus élevé de catécholamines affichent également une hausse plus marquée du taux de noradrénaline lorsqu'on mesure leur tension artérielle après 10 minutes en position debout. Comme les changements de posture activent le système sympathique, ces observations portent à croire que le système sympathique est hyperactif chez les personnes à taux élevé de catécholamines.

Selon l'équipe du Dr de Champlain, l'exercice provoque également une élévation des taux sanguins de noradrénaline, probablement par le biais d'un mécanisme similaire à celui associé aux changements posturaux. Ces chercheurs ont ainsi observé, par rapport à des sujets non hypertendus, une élévation plus marquée des taux d'adrénaline et de noradrénaline et de la tension artérielle chez un groupe de sujets hypertendus qui avaient un taux normal de catécholamines et qui avaient fait de l'exercice pendant une heure sur une bicyclette ergométrique. Il a en outre fallu plus de temps pour que ces niveaux reviennent à la normale chez ce dernier groupe, ce qui semble indiquer un dérèglement du mécanisme qui réduit l'activité du système sympathique.

« À la fin de mon doctorat en recherches cliniques, j'ai voulu comprendre les mécanismes fondamentaux; j'ai donc décidé d'étudier pendant trois ans les sciences fondamentales dans le cadre d'un programme postdoctoral. »

En outre, la réaction de deux groupes de sujets hypertendus aux agents bêta-bloquants, utilisés pour abaisser la tension artérielle, diffère; ainsi, les malades dont le système sympathique est hyperactif réagissent beaucoup mieux à ces médicaments. De plus, la réduction de la fréquence cardiaque et de la contractilité du muscle cardiaque est plus marquée chez ces malades. Parallèlement, ces réactions sont associées à une réduction des taux de noradrénaline en position debout ou couchée.

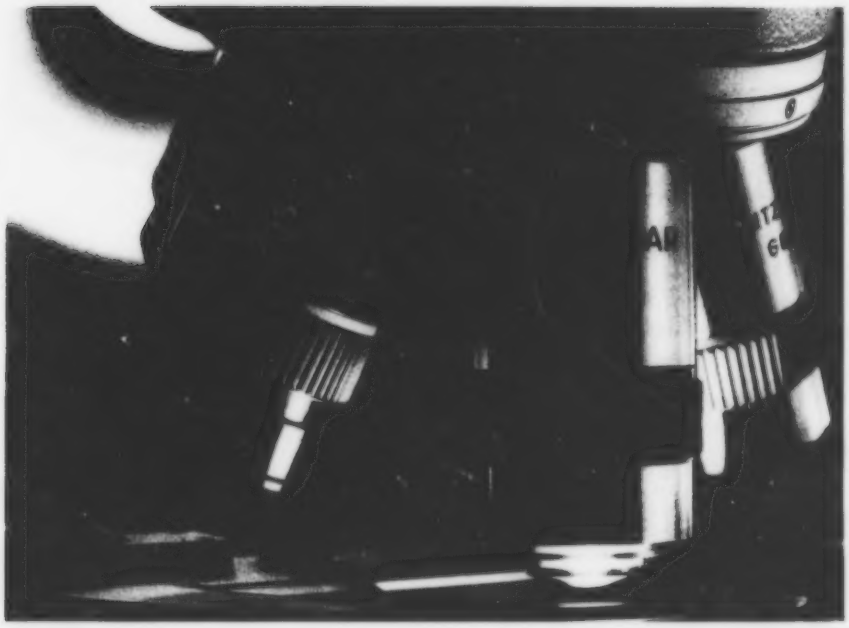
Certaines observations récentes du Dr de Champlain sur la réactivité cellulaire à l'activation du système sympathique ne font que compliquer encore davantage ce tableau déjà fort complexe.

« Il a été prouvé que des co-transmetteurs, comme le neuropeptide Y et l'adénosine, peuvent intensifier les effets des catécholamines sur les cellules. L'équilibre entre le transmetteur et le co-transmetteur peut donc influer sur l'effet du système sympathique sur les cellules. »

Jacques de Champlain ajoute qu'il est important de comprendre le degré de sensibilité des cellules aux neurotransmetteurs et la façon dont les cellules réagissent à ces substances. Il existe plusieurs types de récepteurs pour les transmetteurs, dont certains ont des réactivités contraires.

« À titre d'exemple, les bêtarécepteurs 2, qui sont activés par la noradrénaline, provoquent une vasodilatation (dilatation des vaisseaux sanguins), alors que les alpharécepteurs, eux aussi activés par la noradrénaline, entraînent une vasoconstriction. L'équilibre entre ces deux types de récepteurs pourrait donc être le facteur clé de l'élévation de la tension artérielle chez les hypertendus. En fait, les études sur l'hypertension chez les animaux et chez l'homme indiquent qu'il y a diminution de la sensibilité des bêtarécepteurs à effet vasodilatateur et augmentation de l'activité des alpharécepteurs qui provoquent une vasoconstriction. Il se produit donc un véritable déséquilibre cellulaire au niveau de la perception des neurotransmetteurs sympathiques, déséquilibre qui favorise les alpharécepteurs à effet vasoconstricteur. Ces dernières observations sont fort récentes. Nous pouvons vérifier cette hypothèse chez le rat en mesurant le messager cellulaire activé par l'alpharécepteur 1; nous observons alors une augmentation marquée de la production du deuxième messager associé aux alpharécepteurs 1, alors que la production reliée aux bêtarécepteurs diminue.

« Pour vérifier la réaction des bêtarécepteurs chez l'homme, nous avons commencé à étudier les cellules humaines, en collaboration avec le Dr Michel Bouvier. Nous prélevons des lymphocytes, qui renferment des bêtarécepteurs, et nous mesurons les bêtarécepteurs pour voir s'ils sont moins nombreux ou



moins fonctionnels chez les hypertendus. Si les récepteurs des lymphocytes prélevés du sang sont anormaux, on peut alors présumer que les récepteurs dans les vaisseaux sont eux aussi altérés. »

« Grâce à ces approches, peut-être arriverons-nous à mieux comprendre les effets de certains médicaments hypertensifs qui ont été utilisés de façon empirique au fil des ans. Les gens parlent de médicaments contenant des agents qui, dit-on, bloqueraient les vannes calciques par lesquelles le calcium pénètre dans la cellule. Dans quelle mesure ces médicaments altèrent-ils la sensibilité des cellules aux nerfs sympathiques ? Peut-être ces agents bloquants ont-ils pour effet de réduire la sensibilité des cellules à l'activation sympathique. Nous avons franchi une étape de plus dans la compréhension des médicaments existants; cependant, ces observations pourraient également aider à la mise au point de nouveaux médicaments plus spécifiques visant à corriger les anomalies de certains mécanismes cellulaires fondamentaux. »

« À l'aide de ces méthodes appliquées au rat, nous apprenons à modifier la sensibilité de ces divers récepteurs adrénergiques et nous tentons de trouver des moyens de rétablir les déséquilibres qui se créent. Nous avons la chance, pour ce projet, d'avoir la collaboration d'un de mes anciens étudiants,

« Nous avons franchi une étape de plus dans la compréhension des médicaments existants;...ces observations pourraient également aider à la mise au point de nouveaux médicaments plus spécifiques visant à corriger les anomalies de certains mécanismes cellulaires fondamentaux. »

le Dr Michel Bouvier, qui est un spécialiste de la modulation des récepteurs adrénergiques et chercheur-boursier du Conseil de recherches médicales du Canada. »

L'interaction entre les hormones et la sensibilité des récepteurs est un autre domaine important que le groupe a commencé à étudier. Une des hormones en cause pourrait être l'insuline.

« Dans certains cas d'hypertension, une résistance à l'insuline a été observée et il s'ensuit une augmentation du niveau d'insuline en circulation, précise le Dr de Champlain. Or l'insuline est aussi un facteur trophique (facteur qui favorise la croissance cellulaire) très puissant, qui augmente la synthèse des protéines dans les cellules, ce qui donne lieu à une hyperplasie (élargissement). Aussi se pourrait-il que l'insuline et la noradrénaline soient toutes deux responsables de la principale complication de l'hypertension, à savoir l'hypertrophie cardiovasculaire (élargissement du cœur et épaississement des parois des vaisseaux). »

Bien que cet effet de l'insuline soit connu depuis des années, personne n'avait, jusqu'à très récemment, étudié l'interaction entre les deux systèmes. C'est ce que le Dr de Champlain fait actuellement.

Il compare le mécanisme de régulation de la tension artérielle à un thermostat qui sert à régler la température dans une maison. Chez les personnes qui souffrent d'hypertension, « certaines données portent à croire que le thermostat est mal réglé, de sorte que la tension artérielle est maintenue à un niveau supérieur à la normale. C'est comme si le thermostat de votre maison était réglé en permanence à 90° durant l'hiver; même si vous tentiez d'abaisser la température à 70°, vous n'y arriveriez pas. »

Jacques de Champlain et Réginald Nadeau collaborent à des projets de recherche depuis 1968. Leurs intérêts sont intimement liés, puisque le système sympathique joue un rôle à la fois dans l'arythmie (principal domaine d'intérêt du Dr Nadeau) et l'hypertension. Tous deux ont collaboré à la mise sur pied du Centre de recherche de l'Hôpital Sacré-Cœur de Montréal (voir chapitre 12).

Le Dr de Champlain n'avait jamais eu l'idée de devenir chercheur. Après avoir terminé ses études de médecine, il décida de faire un an de recherches cliniques, « simplement pour avoir une idée de ce que c'était; je voulais à l'époque devenir neurologue. »

Il est toutefois devenu intéressé par le sujet et il décida de faire un doctorat en médecine expérimentale. « À la fin de mon doctorat en recherches

cliniques, j'ai voulu comprendre les mécanismes fondamentaux; j'ai donc décidé d'étudier pendant trois ans les sciences fondamentales dans le cadre d'un programme postdoctoral. J'ai eu la chance d'étudier avec un chercheur du nom de Julius Axelrod qui a reçu en 1970 le Prix Nobel. Axelrod, un biochimiste, est celui qui a découvert la plupart des mécanismes associés à la biosynthèse, au métabolisme, au captage, au stockage et à la libération de la noradrénaline par les terminaisons nerveuses sympathiques. C'est son influence stimulante qui m'a amené à faire de la recherche. »

Jacques de Champlain est surpris d'avoir abouti en recherche, car il aime encore beaucoup la pratique clinique. Son choix s'est toutefois avéré pour le mieux.

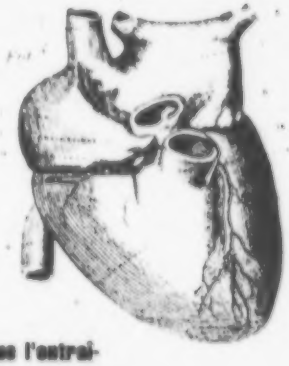
« Lorsque je fais des recherches cliniques, je dois bien sûr examiner des malades et assurer un suivi. J'ai donc pu concilier le meilleur des deux mondes. »

« À part les techniques de biologie moléculaire, toutes ces nouvelles techniques ont été mises au point dans les laboratoires de physiciens et de spécialistes en chimie physique. »

On dit que l'absence ravive les grandes passions; une surcharge du cœur rend toutefois cet organe plus gros. Et, bien qu'il soit bon, au sens figuré, d'avoir « un grand cœur », en cardiologie un tel phénomène peut être dangereux. C'est ce qu'on appelle l'hypertrophie cardiaque. L'hypertrophie cardiaque peut être causée notamment par l'hypertension; lorsque les artères rétrécissent sous l'effet

... DEUX CŒURS VALENT MIEUX QU'UN

de l'artériosclérose, la tension artérielle augmente et les cellules du muscle cardiaque grossissent car l'organe éprouve plus de difficulté à pousser le sang à travers l'appareil circulatoire. Un tel état peut mener à l'insuffisance cardiaque. Cependant, l'élargissement du cœur n'est pas toujours mauvais; ainsi, chez l'athlète, il peut arriver que le cœur grossisse durant une période d'entraînement intensif, mais qu'il continue de fonctionner normalement. Lorsque l'entraînement intensif cesse, le cœur retrouve sa taille normale. Le Dr Borivoj Korecky, du département de physiologie de l'Université d'Ottawa, tente actuellement de découvrir ce qui se passe vraiment lorsque la charge du cœur augmente. Quel est le résultat final dans les deux types d'hypertrophie, à savoir



l'hypertrophie physiologique ou d'adaptation (chez l'athlète), « la bonne » comme il la qualifie, et l'hypertrophie pathologique, dite « la mauvaise »?

Pour ses travaux il a choisi un « modèle » expérimental qui consiste en un rat à deux cœurs : il s'agit d'un rat qui possède un cœur normal et une isogreffe cardiaque (un deuxième cœur prélevé d'un autre rat et transplanté dans l'abdomen). Pour relier l'isogreffe au système circulatoire du modèle, on rattache l'aorte et l'artère pulmonaire du cœur greffé à l'aorte abdominale et à la veine cave inférieure du modèle. Comme il est doté de son propre stimulateur interne, le cœur greffé continue de battre, bien qu'à une fréquence moins rapide que celle du cœur du modèle.

Le Dr Korecky peut ainsi varier la charge de pompage du cœur greffé, sans nuire au reste de l'appareil circulatoire. Dans un article scientifique, il décrit ses travaux de la façon suivante : « L'organe greffé fonctionne comme un cœur Langendorff dénervé et il ne contribue pas de façon significative à l'hémodynamique, alors que le cœur *in situ* du receveur soutient l'hémodynamique et sert de contrôle. »

Le Dr Korecky précise qu'il est difficile d'étudier les effets de la charge sur le cœur d'un animal, car la variation de cette charge provoque toute une série de réflexes dans l'organisme : ce sont ces réflexes, ainsi qu'un certain type de facteur de croissance soluble, qui sont responsables en définitive de l'hypertrophie cardiaque.

« Ce qui importe, ajoute-t-il, c'est de déterminer dans chaque cas dans quelle mesure l'hypertrophie est due à la charge directe exercée sur le cœur, par voie mécanique par exemple, et de déterminer le rôle de facteurs additionnels comme les réflexes cardiovasculaires et la libération de substances de croissance dans la circulation. »

Dans le cas de l'hypertrophie due à l'hypertension artérielle, certaines composantes du cœur ne grossissent habituellement pas de façon proportionnelle, souligne le Dr Korecky.

« Le cas extrême serait par exemple lorsque l'espace interstitiel (l'espace entre les cellules du cœur qui maintient le cœur ensemble, de la même façon que le squelette forme un cadre sur lequel reposent les muscles), et plus particulièrement la structure de collagène, augmenterait davantage que la masse totale. Un tel phénomène pourrait rendre le cœur relativement plus rigide durant la phase de relaxation (diastole), de sorte que la résistance serait plus forte pendant le remplissage des ventricules.

« Cette réaction du cœur rend l'organe inefficace. À la fin, ces fibroblastes qui produisent les fibres interstitielles peuvent grossir à tel point qu'ils étouffent presque le muscle cardiaque. »

« Dans le cas de l'hypertension, on atteint parfois un stade où, même s'il y a réduction de la tension artérielle, le cœur demeure gros; les structures qui forment l'interstitium ne régressent que très lentement. Nous tentons actuellement de découvrir quel facteur humoral pourrait être responsable de cette croissance excessive du tissu interstitiel. D'après nos observations cliniques et nos données expérimentales, nous croyons qu'il faut définir plus précisément l'élargissement du cœur, de manière à pouvoir distinguer entre les bonnes adaptations et les phénomènes qui constitueraient une suradaptation ou un processus susceptible d'altérer directement la fonction de pompage. »

Dans le modèle de l'isogreffe, le cœur transplanté ne supporte pas la charge hémodynamique et ne produit pas le débit cardiaque, deux fonctions qu'assume le cœur normal du rat.

« Nous pouvons maintenant surcharger spécifiquement le cœur qui se trouve dans l'abdomen, poursuit le Dr Korecky. Nous pouvons par exemple endommager les valvules sigmoïdes aortiques du cœur. Le cœur *in situ* assure le contrôle; il bat à son rythme régulier et produit son débit normal. Pour la première fois, nous disposons d'un modèle qui nous permet d'agir de façon sélective sur le cœur, sans nuire à l'ensemble de l'organisme. Deux cœurs, un qui supporte la charge hémodynamique, l'autre qui bat à une charge relativement faible, qui peut être augmentée. La charge exercée sur le deuxième cœur équivaut au débit sanguin qui le traverse, ce qui correspond à un cinquième ou un dixième de la charge de l'autre cœur. »

« Je peux, dans ce cœur greffé, créer des anomalies valvulaires dans l'aorte et surcharger le cœur, ou encore je peux étudier les effets de substances humorales, par exemple la thyroxine, que j'administre à l'animal. Cela aura des effets sur toutes sortes de tissus, en plus d'accroître le débit cardiaque et les réflexes cardiovasculaires. Le cœur greffé est toutefois dénervé, de sorte que je peux étudier les effets directs de la thyroxine sur le cœur. Je peux voir comment la thyroxine influe directement sur certains changements dans la molécule de myosine, la principale protéine contractile, alors que d'autres sont touchés indirectement, par des réflexes cardiovasculaires. »

Il s'agit à l'heure actuelle de la seule méthode, outre l'utilisation de cultures tissulaires, que nous ayons pour étudier ce phénomène, souligne le Dr Korecky. Son modèle expérimental a l'avantage d'utiliser un organe entier.

Le modèle avec isogreffe est utilisé depuis une vingtaine d'années, précise-t-il, mais il sert habituellement à des études immunologiques visant à déterminer le degré de tolérance d'un animal à une greffe. S'il y a rejet de la greffe par l'animal, le stimulateur cardiaque ou le muscle cardiaque devient endommagé et le cœur cesse de battre.

« Le problème qui se pose avec les cellules cardiaques – et il en va de même pour les cellules cérébrales – vient du fait que leur différenciation est terminale; lorsqu'elles deviennent des cellules cardiaques, il ne peut y avoir mitose et ces cellules ne peuvent proliférer, explique le Dr Korecky. Cela présente des avantages énormes, car il est rare que des tumeurs se développent dans ces organes; en effet, les tumeurs primaires du cœur ou du cerveau sont rares. Si une tumeur se développe, celle-ci a probablement pris naissance ailleurs. Voilà comment Mère Nature protège ces organes vitaux. »

« Bien sûr, cette caractéristique comporte également un inconvénient, lorsque les cellules sont endommagées. Une fois détruites, ces cellules ne peuvent guérir; il n'y a que cicatrisation. Voilà pourquoi nous faisons parfois des expériences visant à stimuler la croissance de ces cellules, afin qu'elles puissent arriver à se reproduire et à remplacer les cellules détruites. Jusqu'à maintenant, toutefois, toutes nos tentatives ont échoué. »

« Durant le processus normal de développement, ces cellules prolifèrent naturellement jusqu'à un certain point. Cependant, lorsque la prolifération cesse, aucune autre cellule cardiaque ne sera produite. Nous essayons de voir si nous pourrions arriver à reproduire ce processus. Mère Nature bloque le processus de prolifération de ces cellules pour des raisons évidentes et, même si quelqu'un réussissait un jour à débloquer ce processus, un autre problème se posera : comment l'arrêter. Si les cellules du cœur ou du cerveau se mettent à proliférer de façon incontrôlée, ce sera la fin de l'organisme, en particulier dans le cas du cerveau, car il n'y a pas de place dans le crâne pour un cerveau plus gros. »

Selon le Dr Korecky, il doit exister un code génétique qui déclenche, arrête et bloque ce processus à un stade précis du développement. Si l'on réussissait à identifier ce code et à l'activer et le désactiver au besoin, on pourrait alors remplacer les parties endommagées du cœur. Il s'agit toutefois d'un travail extrêmement difficile.

« Nous avons commencé cette étude d'une façon assez primitive, ainsi nous tentons de déclencher une prolifération excessive au moment de la naissance en espérant que ces cellules excédentaires finissent un jour par être utiles. Prenons l'exemple suivant : le cœur contient normalement X cellules et

« Les recherches classiques effectuées au niveau des organes ou des tissus pourront encore résoudre certains problèmes, mais les mécanismes sous-jacents devront probablement être étudiés pour la plupart au niveau intracellulaire, au moyen de ces techniques. »

vous réussissez à multiplier ce nombre par 1,5 sans que le cœur ne cesse de fonctionner, ce groupe excédentaire de cellules pourrait être mis à contribution s'il arrivait qu'une portion des cellules soit endommagée. »

Une telle approche, précise Borivoj Korecky, ne peut être utilisée par un physiologiste comme lui; elle relève plutôt de spécialistes de la génétique moléculaire et il faudra probablement qu'elle soit d'abord étudiée avec des cultures tissulaires.

Le Dr Borivoj Korecky a fait ses études de médecine à l'Université Charles de Prague, en Tchécoslovaquie, puis il a obtenu un doctorat en physiologie humaine de l'Académie tchécoslovaque des sciences; il vit au Canada depuis 1966.

Au sujet du nouvel outil qu'est la biologie moléculaire, voici ce qu'il dit :

« Ce domaine ouvre des perspectives entièrement nouvelles et il est probable que, dans bien des cas, cette approche devra absolument être utilisée. Les recherches classiques effectuées au niveau des organes ou des tissus pourront encore résoudre certains problèmes, mais les mécanismes sous-jacents devront probablement être étudiés pour la plupart au niveau infracellulaire, au moyen de ces techniques. »

« Cependant, lorsque viendra le temps d'appliquer les résultats de ces techniques, il faudra alors procéder de nouveau à des essais au niveau des organes et de l'organisme tout entier, et cela devra être fait par des spécialistes autres que les biologistes moléculaires. »

Selon le Dr Korecky, les chercheurs en médecine comme lui dépendent beaucoup des chercheurs dans d'autres domaines non reliés à la médecine, notamment les physiciens, pour la mise au point de nouvelles techniques de laboratoire, par exemple pour mesurer la pression et le débit chez des animaux de laboratoire, et plus tard chez des humains. Il cite les nouvelles techniques d'imagerie qui permettent non seulement d'étudier, entre autres choses, la pression et le débit, mais aussi d'établir la carte métabolique du cœur *in situ*; c'est le cas notamment de la spectrométrie par résonance magnétique nucléaire et de la spectrométrie d'émission de positrons.

« À part les techniques de biologie moléculaire, toutes ces nouvelles techniques ont été mises au point dans les laboratoires de physiciens et de spécialistes en chimie physique et elles ont souvent été utilisées pendant des décennies dans ces laboratoires avant qu'on y trouve des applications. Ce sont des physiciens, des ingénieurs et des médecins éclairés qui ont trouvé ces applications. »

« L'exemple classique est l'échocardiographie, qui était pratiquée durant la Deuxième Guerre mondiale par un jeune médecin qui travaillait dans une unité de sonar pour la marine américaine et qui est devenu par la suite cardiologue. Ce dernier avait toujours pensé que, s'il était possible de repérer un sous-marin au milieu de l'océan, on devrait alors être capable d'examiner le cœur d'une façon similaire, pour déterminer comment cet organe fonctionne, à quoi il ressemble, etc. Dans le cadre de ses travaux sur la mise au point de l'échocardiographie, il a d'abord emprunté un sonar de la marine pour examiner l'organisme humain. »

L'échocardiographie consiste à diriger des ultrasons vers la partie du corps que l'on veut étudier. Les renseignements sur la position de l'organe sont obtenus à partir de la réflexion des ondes ultrasonores.

« Il s'agit aujourd'hui de la principale technique utilisée par tous les centres de soins tertiaires, conclut Borivoj Korecky. Dans une forme simple, cette technique est utilisée notamment par les gynécologues pour déterminer l'emplacement du fœtus dans l'utérus. Une technique ésotérique qui avait été mise au point pour prendre en chasse les sous-marins permet aujourd'hui de repérer les fœtus et les organes dans le corps humain. »

CHAPITRE 10

Au Canada, la myocardiopathie est diagnostiquée chez environ 40 000 personnes chaque année. Il s'agit d'une maladie dégénérative, c'est-à-dire dont la gravité augmente avec le temps, qui provoque habituellement une hypertrophie cardiaque (élargissement du cœur). Elle s'accompagne d'une difficulté respiratoire et d'une

HAMSTERS SYRIENS MYOCARDIOPATHIQUES

tuméfaction des jambes. Peu à peu, le muscle cardiaque perd de sa vigueur et de sa capacité à pomper le sang et cet état mène à l'insuffisance cardiaque. Environ la moitié des personnes qui souffrent d'insuffisance cardiaque meurt en moins de quatre ans. Depuis 1970, le nombre de malades ainsi diagnostiqués a triplé au Canada. La myocardiopathie peut être causée par une diminution de la circulation (ischémie), ou par une infection virale ou autre du cœur, ou elle peut être idiopathique, ce qui veut tout simplement dire que sa cause est inconnue. L'augmentation de l'incidence de la myocardiopathie s'explique notamment du fait que les médecins ont réussi à traiter d'autres formes de cardiopathies. Le Dr Michael J. Sole, directeur de la Division de cardiologie et du Centre de recherches cardiovasculaires de l'Hôpital de Toronto, également professeur

de médecine et de physiologie à l'Université de Toronto, fait observer, non sans un certain désabusement :

« Les médecins ont réussi, avec beaucoup de succès d'ailleurs, à transformer une maladie aiguë en une maladie chronique, de sorte que les malades qui souffrent de cardiopathie ischémique sont de plus en plus nombreux. Nous n'avons pas réussi à les guérir. Nous avons plutôt créé une maladie chronique chez ces malades qui auparavant seraient morts subitement. »

« Même si nous sommes parvenus à prolonger l'espérance de vie durant les phases avancées de l'insuffisance cardiaque, cette amélioration, bien que sûrement appréciée des malades, n'est pas tellement considérable : deux à quatre ans tout au plus, ajoute le Dr Sole. Les médicaments et traitements nouveaux aident à soulager les malades et à leur offrir une meilleure qualité de vie. Ces progrès n'ont toutefois pas permis de réduire sensiblement le taux de mortalité », précise-t-il.

C'est pourquoi lui-même et ses associés ont décidé de revenir au point de départ et d'étudier comment se développent les maladies du muscle cardiaque. Dans un article rédigé en collaboration avec le Dr Choong-Chin Liew pour une revue de cardiologie, le Dr Sole explique :

« Tenter de maintenir la fonction cardiaque dans les phases ultimes de l'insuffisance cardiaque s'avère une tentative vaine; on ne peut tout simplement pas y arriver à long terme. La solution à ce problème clinique consiste à définir et à prévenir, ou à enrayer et à traiter les causes premières de ce dysfonctionnement. »

Pour ce faire, les chercheurs peuvent compter sur un allié inhabituel : un petit animal appelé le hamster syrien myocardiopathique. Ce rongeur souffre en effet d'une cardiopathie très similaire à celle qui se manifeste chez l'homme. De plus, comme la maladie est transmise génétiquement, qu'elle se manifeste soudainement et que l'animal vit moins de deux ans, ce dernier constitue un excellent modèle expérimental pour étudier l'insuffisance cardiaque chez l'homme.

Les hamsters syriens myocardiopathiques présentent peu de signes de cardiopathie durant les deux premiers mois de leur vie (ce qui correspond à l'adolescence chez l'homme). C'est alors que certaines cellules et zones des parois de leur coeur commencent à mourir. Les lésions commencent à diminuer vers l'âge de trois mois environ; elles continuent toutefois à se former à un rythme réduit à mesure que le coeur grossit et sont remplacées par des dépôts fibreux et calcifiés. La mort survient prématurément entre 7 et 14 mois, suivant la souche de hamster. Près de la moitié de ces morts sont soudaines et semblent résulter

d'une arythmie cardiaque (anomalie du rythme cardiaque); les autres sont provoquées par une insuffisance cardiaque.

Les parallèles avec l'insuffisance cardiaque chez l'homme sont nombreux et Michael Sole et ses collègues utilisent ce modèle depuis maintenant près de 19 ans. Le hamster n'est pas une découverte canadienne, mais le Dr Sole précise qu'une grande proportion des travaux sur ce modèle ont été réalisés au Canada. Le Dr Gaëtan Jasmin, un pathologiste de Montréal, a contribué à son développement et on trouve un important éleveur de hamsters de ce type au Canada.

L'utilisation de cet animal a l'avantage de rendre toute intervention chirurgicale inutile; les chercheurs n'ont pas à essayer de reproduire, par voie chirurgicale, les conditions pathologiques qu'ils veulent étudier, car celles-ci se manifestent naturellement. On évite par le fait même les complications qui pourraient résulter de la chirurgie et qui n'ont rien à voir avec la maladie.

Comme dans le cas des autres modèles, cet appariement hamster/homme n'est pas parfait. Cependant, comme l'indique le Dr Sole :

« Durant ces 19 ans, le hamster s'est avéré un bon outil de prévision de diverses anomalies que nous avons subséquemment observées chez l'homme. Ainsi, le concept du spasme microvasculaire, un spasme des vaisseaux sanguins de petit calibre qui détruit les cellules cardiaques, a d'abord été découvert chez le hamster myocardiopathique; il a depuis été démontré qu'il s'agit d'un facteur important dans plusieurs formes de cardiopathies. Bien qu'il n'existe pas de corrélation exacte entre la maladie du hamster et celle de l'homme, le hamster nous ouvre une fenêtre sur le processus pathologique. »

Les travaux de Michael Sole portent actuellement sur la biologie moléculaire de la maladie du muscle cardiaque. Cardiologue et chimiste, Le Dr Sole a été le premier, avec un biologiste moléculaire, le Dr Liew, à décrire la séquence génétique du gène humain des chaînes lourdes de la myosine; la myosine est une protéine qui joue un rôle important dans la structure et la contraction du muscle cardiaque et les chaînes lourdes en sont des composantes clés.

« Peu de laboratoires dans le monde, à part le nôtre, étudient les protéines nucléaires, c'est-à-dire les protéines qui se trouvent dans le noyau des cellules cardiaques. Or ces protéines jouent un rôle important dans la régulation de l'expression du gène cardiaque, ajoute le Dr Sole. Nous avons découvert chez l'homme et le hamster certaines anomalies associées à la myocardiopathie qui semblent être identiques. Nous avons également identifié une des protéines qui semblent jouer un rôle important dans l'expression du gène cardiaque. Nous étudions actuellement quel rôle joue cette protéine. »

Des travaux qui à leur début n'étaient qu'un volet secondaire ont mené à une découverte importante publiée dans le numéro de juillet 1990 de la revue de la *American Heart Association, Circulation*. Les Drs Robert S. Ross et Kenneth R. Chien, de l'Université de Californie et de l'École de médecine de San Diego à La Jolla, en Californie, ont signalé dans un commentaire qui accompagnait l'article rédigé par les Drs Ou Jin, Sole et Liew que cette découverte « pourrait ouvrir une nouvelle perspective dans la recherche sur les maladies cardiovasculaires cliniques. »

« Nous avons commencé à nous intéresser aux cardiopathies inflammatoires, car il apparaissait que la cardiopathie causée par une infection virale pouvait être un précurseur de la myocardiopathie, explique le Dr Sole. Nous avons donc mis au point une épreuve diagnostique pour les maladies cardiaques virales, en utilisant la technique d'amplification des gènes par la réaction en chaîne à la polymérase, technique qui peut facilement être adaptée aux laboratoires cliniques habituels de la plupart des hôpitaux. Cela s'est avéré être la première application d'une réaction en chaîne à la polymérase dans une cardiopathie. »

« Je crois que mon expérience témoigne de l'importance d'avoir un mentor dans la vie. Nous sommes pour la plupart encore bien novices à la fin de nos études, d'où l'utilité de repérer des personnes qui ont du potentiel. »

La réaction en chaîne à la polymérase est une nouvelle technique puissante qui est déjà utilisée dans le cadre d'enquêtes criminelles pour établir la compatibilité d'échantillons de sang ou de sperme. Mise au point par la Cetus Corporation de Emeryville, en Californie, cette technique permet de déceler des signes d'infections virales antérieures du cœur, en « amplifiant » ou en multipliant les gènes ou les fragments d'ADN (acide désoxyribonucléique) qu'ils renferment. Cette technique consiste d'abord à créer une image en miroir de l'ADN, puis à produire, par une réaction en chaîne, environ un milliard de copies. Celles-ci peuvent ensuite être identifiées au moyen de sondes biologiques.

« Grâce à cette technique, il est possible de déceler toute particule virale dans le cœur, même s'il n'y en a qu'une seule », ajoute le Dr Sole.

Son équipe a examiné de petits échantillons prélevés à l'aide d'un cathéter du muscle cardiaque de 48 malades soupçonnés d'être atteints de myocardite, une inflammation du muscle cardiaque, ou de myocardiopathie, un élargissement du cœur qui survient parfois à la suite de cette inflammation. Chez cinq de ces 48 malades, la réaction en chaîne à la polymérase a révélé la présence d'entérovirus, une famille de virus souvent associés, croit-on, à la manifestation de la myocardite.

Selon le Dr Sole, la plupart des myocardites sont causées par des virus. Grâce à la technique de réaction en chaîne à la polymérase, ces virus

pourront maintenant être identifiés dans les laboratoires des hôpitaux. L'équipe du Dr Sole, en collaboration avec une importante société pharmaceutique, travaille à la mise au point d'une trousse de détection. Ils espèrent que l'utilisation de la technique de réaction en chaîne réduira le nombre de biopsies qui doivent être pratiquées pour déceler la myocardite.

Un des aspects de l'insuffisance cardiaque qui laisse perplexe est que l'organisme semble réagir d'une façon inadéquate et néfaste; pourquoi en effet y a-t-il élargissement du cœur et rétention de liquide?

« Il s'avère que ces réactions ont une origine téléologique et qu'elles sont provoquées par la mauvaise perfusion de l'organe ou la réduction du débit cardiaque due à la perte de sang ou de liquide par déshydratation, précise le Dr Sole. Il s'agit de réactions primitives de l'organisme qui tente de maintenir la circulation dans ces conditions. »

« Cependant, dans ce dernier cas, la pompe ou le cœur fonctionne normalement. Dans le cas de l'insuffisance cardiaque, toutefois, la mauvaise perfusion de l'organe ou mauvaise circulation est due à une anomalie au niveau de la pompe. L'organisme ne sait pas pourquoi il y a réduction de la circulation; il déclenche donc des réactions visant à retenir le sel et l'eau, à accroître le volume de liquides, etc. »

« L'insuffisance cardiaque n'était pas une question de survie pour nos ancêtres ou pour les animaux plus primitifs. Ce que nous avons réussi à faire aujourd'hui dans notre société, c'est de créer une pompe défaillante. Heureusement, nos connaissances nous ont permis d'intervenir dans ces réflexes qui sont néfastes et de rendre la vie beaucoup plus facile pour nos malades. Nous n'avons toutefois pas réussi à prolonger leur longévité. »

Comme l'a souligné le Dr Korecky dans le chapitre qui précède, une fois endommagé, le muscle cardiaque ne peut plus se réparer.

« Le nombre de cellules cardiaques n'augmente jamais; tout est là quelques semaines après la naissance, précise le Dr Sole. Aussi, un des domaines de recherche est-il de tenter d'expliquer pourquoi il en est ainsi et s'il existe un moyen d'amener les cellules cardiaques à se multiplier, car le cœur pourrait ainsi commencer à se réparer lui-même. En second lieu, est-ce que le fait que les cellules cardiaques ne se reproduisent pas explique pourquoi le cancer du cœur est pratiquement inexistant, sauf chez les nourrissons chez qui les cellules peuvent encore se répliquer. Peut-être ces recherches pourraient-elles nous fournir certains indices qui puissent expliquer pourquoi, dans le cancer par exemple, les cellules se multiplient d'une façon aussi incontrôlée. Tout cela présente un énorme intérêt. »

Michael Sole croit que, lorsque des scientifiques arrivent au stade où ils acquièrent soudainement la possibilité de disséquer un processus à des niveaux plus restreints, ils traversent une phase où seuls, semble-t-il, des fragments d'informations peuvent être acquis, et ce n'est qu'en les accumulant qu'ils en arrivent à brosser un tableau global. Dans le premier chapitre, nous avons vu comment il a appliqué cette notion à la physique des particules et, par analogie, aux cardiopathies. Les proto-oncogènes, ces séquences d'ADN qui, une fois modifiées, peuvent rendre les cellules malignes, sont un autre exemple.

« Nous avons commencé à accumuler de plus en plus de ces oncogènes et nous avons alors compris qu'ils faisaient partie d'une très importante famille de régulateurs de la croissance et du développement des cellules. C'est ce qui explique pourquoi leur altération devient létale ou provoque une transformation maligne. Ces oncogènes sont à ce point importants qu'ils ne peuvent supporter aucun changement génétique. »

Le Dr Sole a d'abord commencé par se spécialiser en chimie physique et les premiers articles qu'il a publiés portaient sur ce domaine. « Cependant, mon travail ne me satisfaisait pas pleinement. Je ne sais pas pourquoi; peut-être à cause de ma personnalité. J'ai décidé de faire des études en médecine et, pour une raison que j'ignore encore, mon intérêt pour la science a alors commencé à s'estomper, moi qui auparavant était passionné par les sciences. Durant mes études secondaires, j'avais même obtenu les clés du laboratoire et je m'y rendais pour faire des expériences sur des fusées. C'était l'époque des Spoutniks. »

« J'ai eu très tôt le désir de me spécialiser en médecine interne. Je n'imaginais pas du tout faire carrière dans le milieu universitaire. Lorsque j'ai commencé mon internat, Doug Wigle, un cardiologue bien connu, a appris que j'avais une formation en chimie physique. Pour ce dernier, quiconque avait une formation en recherche ne pouvait aller en pratique; « vous deviendrez un cardiologue universitaire », m'a-t-il dit. J'aimais la cardiologie. Il m'a donc aidé à rédiger ma première demande de bourse pour aller étudier au *Cardiovascular Research Institute* de San Francisco; c'est ainsi qu'a débuté ma carrière de chercheur. »

Michael Sole a été dirigé par le Dr John Clements, qui a découvert le surfactant qui garde les poumons ouverts, et le Dr Julius Comroe, un éminent professeur de sciences. Il a ensuite obtenu un poste à l'hôpital Peter Bent Brigham de l'Université Harvard où il a poursuivi sa formation.

« Même si je faisais de la recherche, mes travaux ne me passionnaient pas véritablement. Et ce jusqu'au jour où, je ne sais pour quelle raison – cela

devait avoir quelque chose à voir avec un de mes malades – je me suis levé en me demandant pourquoi, au moment même où le cœur semblait avoir le plus besoin de son système de neurorégulation, il y avait dérèglement de ce système dans les cas d'insuffisance cardiaque. Pourquoi l'organisme réagissait-il de cette façon ?

« Là encore, j'avais un mentor, le Dr Ed Sonnenblick, qui plutôt que de me restreindre à son propre programme me proposa d'aller voir Dick Wurtman, au *Massachusetts Institute of Technology* (MIT), qui était un grand spécialiste de la neurorégulation. J'y suis allé et je lui ai proposé une expérience qui a bien réussi. Même si j'étais affecté à l'hôpital Peter Bent Brigham de Harvard, mon directeur m'a alors proposé d'aller travailler au MIT pour poursuivre ces expériences. J'étais payé par une université et je travaillais dans une autre; j'ai eu ainsi la chance d'être formé à la fois à Harvard et au MIT, ce qui fut merveilleux et m'a ouvert de nombreuses possibilités. »

À son retour au Canada, le Dr Sole a travaillé pendant 12 à 13 ans sur la régulation neurohormonale du cœur.

« Après avoir terminé les études qui m'avaient véritablement intéressé et le travail que je voulais faire, je publiais encore des articles, mais je n'y prenais plus beaucoup de plaisir. Au cours de cette période, c'était entre 1980 et 1984, je me suis demandé s'il n'était pas temps pour moi d'arrêter. Pourquoi continuer si ce travail ne m'apportait plus de plaisir ? Deux choix s'offraient à moi : devenir davantage un clinicien ou me tourner vers l'administration. Ironie du sort, je fais aujourd'hui plus d'administration que je ne l'aurais jamais imaginé. »

À l'époque, la biologie moléculaire commençait à se développer et cette science l'intriguait. Il a alors décidé de passer de la neurochimie à la neurobiologie, deux domaines qui, selon ses propres termes, « sont aussi différents que des pommes et des vaches. » Il a temporairement perdu son financement à long terme pour n'obtenir que des subventions à court terme et tout le monde, à part sa femme, croyait qu'il avait perdu la tête. En définitive, toutefois, dit-il:

« Tout a fini par s'arranger. J'ai retrouvé l'enthousiasme d'autrefois et je crois que c'est dans ces conditions que l'on progresse le mieux. Il faut prendre plaisir à faire de la recherche, sans quoi il est difficile d'être créatif. »

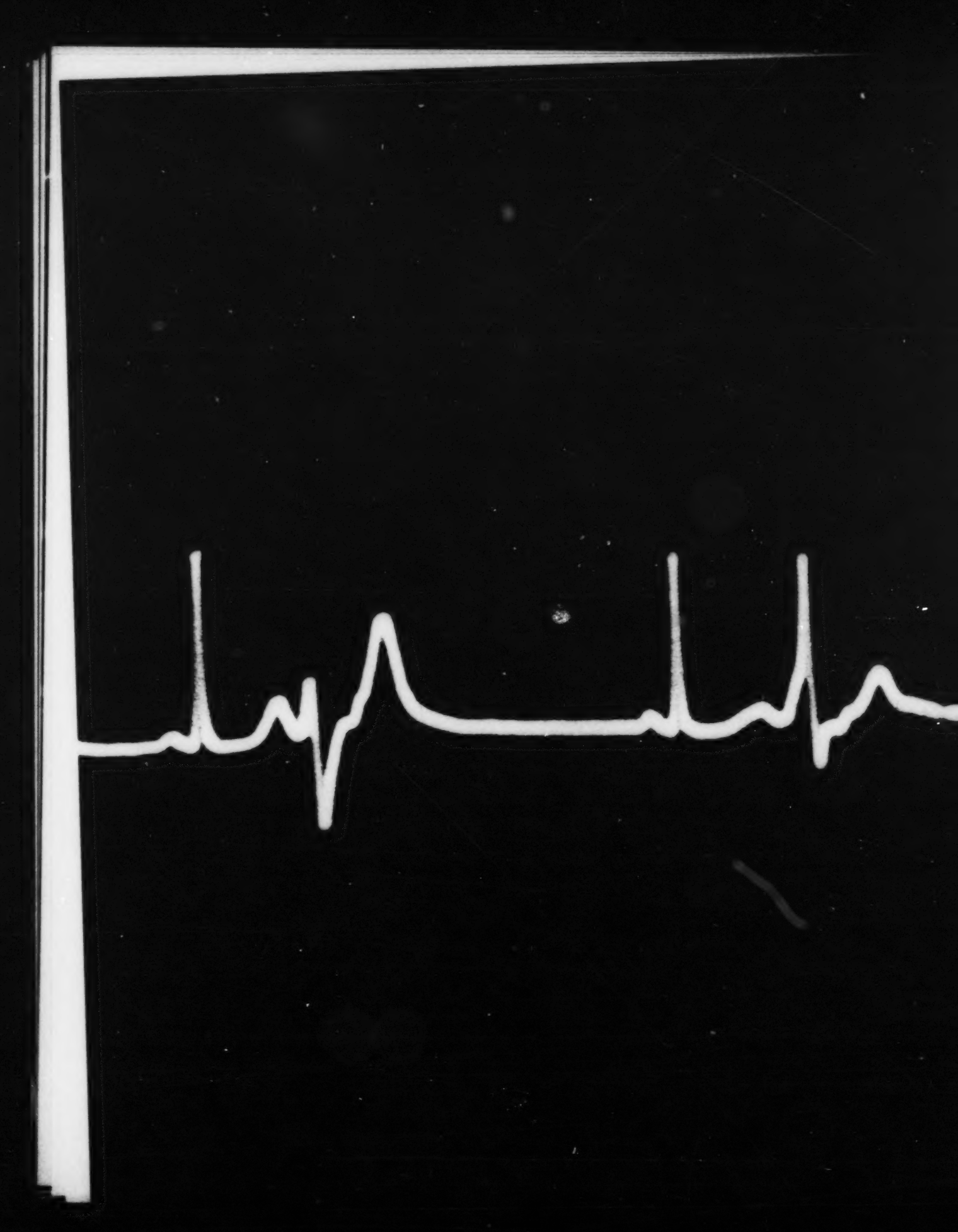
Le problème qu'il éprouve à l'heure actuelle est qu'il est appelé à occuper des postes d'administration importants à cause de sa formation poussée dans une variété de domaines.

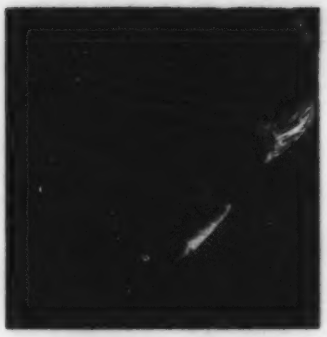
« Une des leçons que j'ai apprises, mais à laquelle je ne suis pas encore habitué, c'est qu'il est possible d'enseigner et de faire de la recherche ou de pratiquer et de faire de la recherche, mais qu'il est très difficile de cumuler recherche et administration, car les deux se disputent le temps de création. Vous allez au lit, par exemple, en vous disant « je vais pouvoir réfléchir en paix à tel problème de recherche, mais c'est un problème administratif qui surgit. C'est une situation à laquelle ont probablement eu à faire face certains de nos meilleurs chercheurs à un moment ou un autre de leur carrière. »

En retire-t-il des leçons qui pourraient profiter aux autres?

« Je crois que mon expérience témoigne de l'importance d'avoir un mentor dans la vie. Nous sommes pour la plupart encore bien novices à la fin de nos études, d'où l'utilité de repérer des personnes qui ont du potentiel. Cela peut vous amener à changer complètement de carrière. Souvent, les étudiants ne savent pas trop ce qu'ils veulent durant leurs études de médecine. Le dernier stage qu'ils ont fait leur apparaît toujours le plus intéressant; ils croient avoir des choix et comprendre en quoi ils consistent, mais en réalité, sans la perspective plus globale d'un chercheur d'expérience, ils sont souvent incapables de voir ce qui leur conviendrait le mieux. »

CHAPITRE 11





La mort subite d'origine cardiaque est une des causes de mortalité les plus répandues au Canada; chaque année, entre 35 000 et 40 000 Canadiens meurent de cette façon, ce qui en fait un important problème de santé publique. « Au Canada, environ 42 p. 100 des décès par maladies cardiaques sont dus à l'ensemble des cardiopathies et des hémorragies cérébrales, précise le Dr D. George Wyse. De cette proportion, environ les trois quarts des victimes étaient atteintes de cardiopathie ischémique (restriction de l'apport de sang au cœur). Et dans la moitié de ces derniers cas, la mort a été subite, c'est-à-dire qu'elle est survenue sans la manifestation d'aucun symptôme, sinon très peu, ou encore peu après leur apparition, de sorte que le malade n'a pas eu suffisamment de temps pour se rendre compte de ce qui lui arrivait ou pour consulter un médecin. » La plupart des gens ont tendance à croire que ces décès sont causés par une « crise cardiaque » ou, en termes médicaux, par un infarctus aigu du myocarde. Un blocage interrompt l'apport de sang au cœur et ce dernier cesse de battre. De fait, la majorité des morts subites par maladie cardiaque sont dues à une augmentation soudaine de la fréquence cardiaque (tachycardie),

LE MYSTÈRE ULTIME : LA MORT SUBITE

« ...Ils ne peut pas demander à un malade d'essayer un médicament pendant un mois et, si cela n'a aucun effet, de revenir afin qu'on lui prescrive encore un autre médicament. »

si rapide que le cœur est incapable de pomper le sang. Il peut alors y avoir fibrillation ventriculaire, c'est-à-dire que la fréquence cardiaque devient non seulement trop rapide, mais aussi chaotique, de sorte que le cœur ne peut plus se contracter et pomper d'une façon coordonnée.

Dans bien des cas, la fibrillation ventriculaire est provoquée par un infarctus du myocarde. Cependant, chez 83 p. 100 des personnes qui survivent à un épisode de fibrillation ventriculaire, on n'observe aucun signe d'infarctus du myocarde aigu. Ces malades, contrairement à ceux qui souffrent d'un infarctus du myocarde sans fibrillation, sont davantage exposés à une rechute qui sera mortelle. En fait, 43 p. 100 d'entre eux meurent subitement, habituellement quelques minutes après le début de la fibrillation, dans les deux ans qui suivent la manifestation du premier épisode.

Au cours des dernières années, des progrès considérables ont été accomplis dans le traitement de ces malades. Ainsi, les équipes paramédicales mobiles dans les grands centres urbains peuvent se rendre rapidement auprès du malade et arrêter la fibrillation à l'aide d'un dispositif électronique. De plus, en raison du haut taux de récurrence chez ces malades, de nouvelles techniques de traitement plus énergiques ont été mises au point pour prévenir la mort subite après la manifestation d'un premier épisode. Une équipe financée par le Conseil de recherches médicales du Canada et composée du Dr Stuart J. Connolly et des professeurs Michael Gent et Robin S. Roberts, de l'Université McMaster, a réuni un groupe de chercheurs qui seront chargés d'étudier deux principaux traitements préventifs. Il s'agit de l'implantation, par voie chirurgicale, d'un défibrillateur électronique automatique et de l'administration d'un médicament, l'amiodarone. L'Étude canadienne sur le défibrillateur implantable, d'une durée de cinq ans, constituera une étape importante dans l'approfondissement de nos connaissances sur la meilleure façon de traiter les malades susceptibles de mourir subitement d'une cardiopathie. Cette étude sera menée auprès de 400 malades, par 28 chercheurs de 17 centres médicaux à travers le pays.

« Nous nous intéressons actuellement aux malades considérés à très haut risque de mort subite, précise le Dr Connolly. Ils sont considérés ainsi parce qu'ils ont déjà subi un épisode de mort subite mais qu'ils ont pu être réanimés, soit par chance, soit grâce à une bonne planification. Par chance, on entend que le malade se trouvait, au moment de l'épisode, à proximité d'un hôpital, d'une salle d'urgence ou d'une autre installation du genre. Bonne planification signifie que le malade habitait dans une ville dotée d'équipes paramédicales mobiles qui peuvent se rendre rapidement sur place pour administrer

un choc électrique et ainsi sauver la vie des malades. Toronto et Hamilton disposent d'équipes de ce genre, mais un grand nombre de villes du Canada en est dépourvu. »

« Les risques de récurrence chez les personnes qui survivent à un arrêt cardiaque sont très élevés. Au cours de la dernière décennie, nous nous sommes beaucoup interrogés sur la façon de traiter ces malades et cela a donné naissance à une toute nouvelle branche de la cardiologie, l'électrophysiologie cardiaque. La majeure partie des travaux dans ce domaine portent sur le problème de la mort subite, bien que d'autres aspects, liés à des anomalies moins souvent mortelles et reliées à la fréquence cardiaque, soient également étudiés. »

« Les risques de récurrence chez les personnes qui survivent à un arrêt cardiaque sont très élevés. Au cours de la dernière décennie, nous nous sommes beaucoup interrogés sur la façon de traiter ces malades... »

Les électrophysiologistes cardiaques disposent d'un certain nombre de médicaments pour leurs études, mais la capacité de ces médicaments de prévenir la répétition d'un arrêt cardiaque s'est avérée décevante. Ces médicaments provoquent en outre d'importants effets secondaires. Et, bien qu'ils semblent donner certains résultats, ils n'agissent pas de façon uniforme. Ainsi, la mort subite, probablement par arythmie, survient chez certains malades qui reçoivent ces médicaments. Habituellement, ceux-ci ont un effet direct sur l'activité électrique du cœur. L'amiodarone est jugé le plus efficace à cet effet. Cependant, il est également celui qui provoque les pires effets secondaires, notamment une fibrose pulmonaire dans environ deux pour cent des cas, ainsi que des troubles de la thyroïde et du foie.

« En raison de ce qui semble être l'échec de ces médicaments, un dispositif électronique pouvant être implanté dans l'organisme a été mis au point, poursuit le Dr Connolly. Ce dispositif est relié au cœur au moyen d'un treillis métallique cousu à sa surface. Il contrôle aussi les pulsations cardiaques et, lorsque son capteur électronique – qui consiste en fait en un petit ordinateur à l'intérieur du corps – détecte une tachycardie ou une fibrillation, il peut préparer une forte charge qui est transmise par les treillis à la surface du cœur pour corriger une fréquence cardiaque anormale. Ces dispositifs, introduits il y a environ dix ans, sont de plus en plus utilisés, car ils semblent effectivement prévenir la mort. Il apparaît en outre qu'ils soient plus efficaces que tous les médicaments utilisés à cette fin, y compris l'amiodarone.

« Dans certaines régions du monde, et plus particulièrement aux États-Unis où tout ce qui est haute technologie suscite un vif intérêt, ce dispositif est devenu le traitement de choix pour les malades qui ont subi un arrêt cardiaque, que ceux-ci prennent ou non des médicaments. Cela nous a amenés à nous demander s'il s'agissait véritablement de la meilleure façon de traiter ces malades. »

« En l'occurrence, les médicaments ne constituent pas nécessairement notre meilleur outil. De fait,...le traitement de l'arrêt cardiaque par des médicaments ne donne pas des résultats très encourageants. »

Le défibrillateur implantable automatique est devenu tellement populaire aux États-Unis que sa fréquence d'utilisation y est aujourd'hui six fois supérieure à celle du Canada. En 1988, entre 50 et 60 nouveaux défibrillateurs seulement ont été implantés au Canada. Le coût de l'intervention explique en partie ce faible nombre; l'implantation nécessite en effet une chirurgie majeure à thorax ouvert, ce qui en soi est coûteux. Il faut ajouter à cela le coût du défibrillateur (environ 20 000 $), et ce dernier doit être remplacé tous les deux à quatre ans, à un coût similaire. C'est pourquoi les autorités canadiennes de la santé hésitent maintenant à consentir les fonds nécessaires, surtout qu'aucune donnée solide ne prouve la supériorité de cette intervention par rapport à l'administration de médicaments.

Le défibrillateur implantable ne prévient pas la tachycardie ni la fibrillation ventriculaire; le choc qui est transmis au cœur ne fait qu'interrompre ces épisodes. Le malade ressent le choc, qui est habituellement très douloureux. Au nombre des autres complications possibles, mentionnons l'infection, l'érosion des conducteurs électriques et le mauvais fonctionnement de l'appareil; ces problèmes ne sont pas fréquents, mais s'ils se produisent ils peuvent être graves. De plus, le taux de mortalité durant l'intervention est de 1,5 p. 100.

Il y a un autre danger, croit l'équipe de McMaster, et c'est que le défibrillateur devienne à ce point accepté qu'il ne sera plus possible de le soumettre aux essais rigoureux qu'exige tout traitement nouveau et coûteux.

Cet aspect n'est pas sans importance. En effet, selon le Dr Wyse, qui participe également à l'étude :

« Aux États-Unis, les dispositifs comme le stimulateur implanté connaissent actuellement un énorme succès. Il semble que les gens ont opté pour cette solution parce que les médicaments ne donnent aucun résultat. Il est probable qu'un grand nombre croit qu'une étude comme celle qu'organise le Dr Connolly ne servira à rien. J'estime toutefois que nos données sur le sujet sont peu précises et qu'une étude s'impose. Il est fréquent en médecine en général, et peut-être encore plus en cardiologie, que de nouveaux traitements très prometteurs suscitent au départ beaucoup d'enthousiasme, mais s'avèrent décevants après une étude plus approfondie. Les choses semblent ensuite se stabiliser avec l'usage. Il existe de nombreux exemples en la matière[5]. Ainsi, durant les années 1970, on croyait que les pontages aortocoronariens pouvaient résoudre tous les problèmes; or nous savons aujourd'hui qu'il s'agit d'un excellent traitement qui doit toutefois être appliqué avec pertinence[6]. L'angioplastie (insertion d'un ballonnet dans les vaisseaux sanguins pour supprimer un blocage ou élargir un vaisseau) est un autre traitement remarquable, mais il faudra pro-

bablement encore quelques années avant de pouvoir en déterminer l'utilisation précise. Je crois qu'il en sera de même pour les dispositifs destinés à contrôler l'arythmie. Si l'on s'arrête aux chiffres, 35 000 à 40 000 morts subites par arrêt cardiaque au Canada, c'est considérable. Si le tiers de ces personnes devaient être traitées au moyen de ce dispositif, les coûts seraient appréciables. »

« De toute évidence, pour résoudre cette question il faut comparer ce traitement au meilleur traitement traditionnel qui existe et qui est, à notre avis, l'administration d'amiodarone, conclut le Dr Connolly. C'est pourquoi nous avons décidé d'entreprendre cet essai clinique randomisé, dans le cadre duquel des malades répondant à des critères assez précis seront répartis au hasard (sous réserve de leur consentement) en deux groupes, un recevant le défibrillateur, l'autre non. Les malades qui n'auront pas de défibrillateur devront être traités avec l'amiodarone; tous les malades seront suivis jusqu'à la fin de l'étude pour comparer le taux de mort subite dans les deux groupes. Selon le plan actuel, cent malades seront inscrits chaque année pendant quatre ans, puis tous seront suivis jusqu'à la fin de la cinquième année. Cette étude a débuté en octobre 1990. »

L'Étude canadienne, la première du genre, est inhabituelle du fait qu'elle compare une intervention chirurgicale à un traitement non chirurgical. C'est le Dr Connolly qui au départ en a eu l'idée et qui en est le principal organisateur.

« D'autres personnes m'ont aidé à préciser mes idées, dit-il, notamment le Dr Jack Hirsh. Par ailleurs, Michael Gent et Robin Roberts, qui dirigent une équipe chargée de la gestion de vastes essais cliniques, s'occupent des questions liées aux statistiques et à la gestion des données; tous deux collaborent très étroitement avec moi sur tous les aspects de l'étude et je ne pourrais rien sans eux. De plus, le protocole a été revu par tous les différents chercheurs qui participent à l'étude et nous avons tenu compte des différents points de vue; il s'agit donc véritablement d'un effort conjoint. »

Les premiers défibrillateurs internes ont été implantés il y a une dizaine d'années. Le dispositif actuel fait l'objet de travaux de développement intenses et de nouveaux modèles sont fréquemment mis sur le marché. Les chercheurs tentent actuellement de mettre au point un dispositif qui pourrait être implanté sans chirurgie majeure; ils espèrent en arriver à pouvoir installer le défibrillateur avec une plaque sous la peau, les fils étant amenés au cœur par les veines.

Bien que l'implantation du défibrillateur se soit répandue comme une traînée de poudre au cours des quatre dernières années, car il donne l'impression de fonctionner, et bien que l'équipe du Dr Connolly croit elle aussi que ce dispositif fonctionne, ces chercheurs veulent en faire la preuve sans l'ombre

« Plutôt que de construire un institut de recherche distinct, nous avons voulu offrir la possibilité d'entrer dans le milieu hospitalier et de trouver des applications aux recherches cliniques. Ce centre n'a pas la rigidité d'un institut. »

d'un doute. Bien sûr, l'enthousiasme suscité par ce dispositif les rend un peu sceptiques, même si eux-mêmes ont déjà commencé à l'utiliser.

« J'ai examiné un malade aujourd'hui; il s'agit d'un homme âgé dont le muscle cardiaque a été endommagé par une inflammation virale contractée il y a quelques années et qui a fait un arrêt cardiaque il y a quelques semaines, explique le Dr Connolly. Il faut maintenant choisir entre l'installation d'un défibrillateur et l'administration d'amiodarone. Le malade m'a demandé : « Que dois-je faire docteur ? » Je lui ai répondu qu'à ce stade-ci, c'est presque une question de pile ou face : je ne sais pas quel traitement est préférable pour vous. »

« Si l'on en croit les Américains, il faut installer un défibrillateur; cependant, de bons résultats ont également été obtenus avec l'amiodarone. De plus, il s'agit d'une personne pour qui une intervention chirurgicale à thorax ouvert comporte certains risques. Je suis intéressé par cette recherche, car je voudrais bien connaître la réponse à la question de ce malade, qui n'a aucune préférence et s'en remet entièrement à moi, mais à qui je ne peux encore rien proposer avec certitude. »

« Le plus facile serait de lui administrer de l'amiodarone. Le malade pourrait quitter l'hôpital après quelques jours. Ce médicament a donné de bons résultats et le traitement serait beaucoup moins éprouvant pour lui. Néanmoins, des articles sérieux fondés sur des suivis, donnent à penser que l'implantation d'un défibrillateur peut réduire de 80 ou 90 p. 100 les risques de mort su-bite durant l'année qui suit. »

« Le problème qui se pose, poursuit le Dr Connolly, tient au fait que les estimations dans la littérature ne sont pas très bonnes, car les comparaisons entre les personnes avec défibrillateur et celles recevant l'amiodarone ne sont pas établies à partir de groupes de malades choisis au hasard. Or il peut s'agir de groupes très différents, pour qui les risques de décès avant le début du traitement étaient très différents. »

Stuart Connolly a d'abord obtenu un baccalauréat en philosophie à l'Université McGill, puis il a fait une maîtrise à l'Université Fordham de New York avant d'entreprendre ses études de médecine à McGill. Au début, il n'envisageait aucunement de faire de la recherche, mais durant sa quatrième année, il a eu la possibilité de suivre des cours très spécialisés dont certains l'ont vraiment captivé, entre autres, la pharmacocinétique qui l'a amené à faire de la recherche sur les médicaments antiarythmiques et sur le traitement de l'arythmie en général. Il a fait ses études en cardiologie à Toronto et à l'Université Stanford, en Californie. La possibilité de faire des essais cliniques est un des facteurs qui l'ont incité à venir à McMaster.

L'équipe de recherche du Dr D. George Wyse, de l'Hôpital Foothills à Calgary, s'intéresse elle aussi au phénomène de la mort subite par arrêt cardiaque sur le plan clinique.

« Un certain nombre de nos travaux portent sur ce domaine, dit-il, dont quelques-uns très fondamentaux sur les vannes à sodium et à potassium des cellules et leur mode de fonctionnement, sur la façon dont les médicaments antiarythmiques agissent sur ces vannes et sur la façon de traiter les malades aux prises avec ces problèmes. Nous nous intéressons principalement aux mécanismes d'action des médicaments antiarythmiques ainsi qu'aux méthodes permettant de déceler les personnes susceptibles de mourir subitement par arrêt cardiaque. Comment peut-on arriver à déceler ces cas et à déterminer quels médicaments seront efficaces pour eux ? »

« En l'occurrence, les médicaments ne constituent pas nécessairement notre meilleur outil. De fait, comparativement à d'autres états comme l'hypertension artérielle, l'angine et l'infarctus du myocarde aigu, pour lesquels les médicaments constituent le principal traitement, le traitement de l'arrêt cardiaque par des médicaments ne donne pas des résultats très encourageants. »

L'équipe du Dr Wyse tente depuis quelque temps déjà d'utiliser un traitement de différents médicaments antiarythmiques pour résoudre ce problème.

« Nous croyons que les mécanismes à l'origine de l'arythmie sont complexes et multifactoriels et que le problème ne pourra être résolu par l'utilisation d'une substance qui ne s'attaque qu'à un seul aspect. Nous avons donc essayé d'utiliser des agents qui, ensemble, réunissent plusieurs caractéristiques souhaitables différentes. Il s'agit d'un domaine dans lequel nous avons probablement fait plus de travaux que bien d'autres. »

« Nous cherchons également à mesurer si les médicaments sont efficaces. Le traitement d'un arrêt cardiaque ne se compare pas au traitement d'un mal de tête; on ne peut demander au malade d'essayer un médicament pendant un mois et, si cela n'a aucun effet, de revenir afin qu'on lui prescrive un autre médicament. Dans le cas de l'arrêt cardiaque, le prochain épisode sera aussi le dernier. Aussi faut-il trouver des moyens d'évaluer les médicaments avant leur utilisation. »

George Wyse, qui possède un diplôme en médecine et un doctorat en philosophie, poursuit des recherches cliniques et en laboratoire en électrophysiologie cardiaque. Le programme offert à l'Université de Calgary favorise la mise en place de ce qu'on appelle une structure « mosaïque » pour la recherche. « Nous avons des départements traditionnels et notre programme est basé sur

« De plus, en raison du haut taux de récurrence chez ces malades, de nouvelles techniques de traitement plus énergiques ont été mises au point pour prévenir la mort subite après la manifestation d'un premier épisode. »

les systèmes organiques. Plutôt que de regrouper les recherches par département, les laboratoires sont réunis en fonction du système de l'organisme sur lequel portent les recherches. Ainsi, l'équipe en recherche cardiovasculaire réunit des physiologistes, des pharmacologistes, des cardiologues, des chirurgiens, des biophysiciens, etc., qui tous travaillent ensemble. »

Les arythmies constituent un groupe de maladies particulièrement importantes dans la province de Québec, puisque, des 10 000 décès par mort subite qui se produisent chaque année, la proportion attribuable à ces maladies est la plus élevée de toutes les provinces. Un des plus grands chercheurs en cardiologie du Canada, le Dr Réginald Nadeau, dirige une étude au Centre de recherche de l'Hôpital Sacré-Cœur de Montréal qui vise non seulement à élucider les mécanismes sous-jacents de l'arythmie, mais aussi à identifier les régions du cœur où l'arythmie prend naissance, en vue d'une chirurgie corrective possible. Voilà un excellent exemple de la façon dont les concepts expérimentaux découlant de recherches fondamentales peuvent être appliqués au traitement en salle d'opération.

Pour cette étude, on utilise des ordinateurs pour dresser la carte de l'activité électrique du cœur; cette étude a été rendue possible grâce à la collaboration entre les Drs Nadeau et Fernand Roberge; ce dernier a mis sur pied l'Institut de génie biomédical de l'Université de Montréal et s'est chargé du développement des systèmes informatiques.

L'équipe chirurgicale comprend le Dr Pierre Pagé, chirurgien cardiovasculaire, René Cardinal, électrophysiologiste et Pierre Savard, ingénieur. Durant l'intervention, le Dr Pagé ouvre le thorax et applique une sonde à cryoablation à l'endroit où l'activité électrique est anormale. Cette sonde de métal contient du protoxyde d'azote extrêmement froid (- 60 °C), qui détruit les tissus par contact. En appliquant la sonde sur les parties du tissu cardiaque identifiées par la carte obtenue par ordinateur, le chirurgien interrompt de façon permanente la conduction aberrante de stimulus électriques, ce qui permet d'éviter que la tachycardie ne se reproduise.

« De nouvelles techniques sont actuellement mises au point, précise le Dr Nadeau. Ainsi, il est maintenant possible d'administrer un choc électrique pour détruire cette petite parcelle de tissu. Cette technique ne peut toutefois pas être appliquée dans tous les cas; cela dépend de l'emplacement. Après avoir identifié le site, les électrodes sont introduites juste à l'intérieur du cœur et un choc est administré, un peu comme avec un défibrillateur, la différence étant que le choc est appliqué à l'intérieur du cœur et que l'énergie électrique est plus

faible. Des techniques encore plus nouvelles utilisant les micro-ondes sont actuellement à l'essai. »

Réginald Nadeau a toujours travaillé au sein d'une équipe de chercheurs; « je me considère davantage comme un entraîneur », dit-il. Il a commencé à s'intéresser à la recherche durant un travail d'été après sa deuxième année de médecine à l'Université de Montréal.

« J'avais un excellent professeur de physiologie, Eugène Robillard. C'est lui qui a éveillé en moi un intérêt pour la recherche et l'électrophysiologie. Lorsqu'il a donné un cours sur l'électrocardiogramme, je me suis demandé comment l'inventeur de cet appareil en était venu à imaginer un tel système, et quel processus l'avait mené à cela? J'ai toujours conservé un intérêt pour ce genre de travaux. »

Après avoir terminé ses études de médecine en 1957, Réginald Nadeau entreprit des recherches en physiologie, puis il décida d'acquérir une formation spéciale en cardiologie clinique.

« J'avais toujours été en contact avec des gens qui m'avaient enseigné qu'une partie du rôle du médecin consistait à faire de la recherche fondamentale; j'avais été formé par des gens qui combinaient les deux. Cela n'était toutefois pas fréquent à l'époque et, lorsque je suis revenu à Montréal en 1964, la première chose que m'ont dit le doyen et les médecins de l'hôpital était que je devais choisir, que je ne pouvais faire les deux. Je leur ai alors répondu que j'avais été formé pour faire les deux. Ça n'a pas été facile. Aujourd'hui, le Centre de recherche de l'Hôpital Sacré-Cœur permet aux médecins de combiner les deux. »

Durant ses premières années au département de physiologie de l'Université de Montréal, le Dr Nadeau a travaillé sous la direction du professeur Jean-Pierre Cordeau, un ingénieur qui a servi pendant la Deuxième Guerre mondiale et qui a décidé par la suite de faire sa médecine puis d'étudier en neurophysiologie.

« Il voulait établir une bonne base de recherche à l'Université. Je lui dois beaucoup, car il m'a permis, après mes études en cardiologie, d'entrer au département de physiologie et de monter un petit laboratoire. C'est là que j'ai rencontré Fernand Roberge et Jacques de Champlain, avec qui je travaille maintenant depuis 27 ans. »

Lorsque l'Hôpital Sacré-Cœur s'est affilié à l'Université de Montréal, les trois chercheurs ont profité de l'occasion en 1972 pour créer un centre où les recherches pourraient rapidement trouver des applications cliniques.

« Nous avons travaillé en très étroite collaboration avec les gens de l'université, déclare le Dr Nadeau. Plutôt que de construire un institut de recherche distinct, nous avons voulu offrir la possibilité d'entrer dans le milieu hospitalier et de trouver des applications aux recherches cliniques. Ce centre n'a pas la rigidité d'un institut. Le clinicien et le scientifique fondamentaliste s'acceptent mutuellement. Mais cela ne vient pas spontanément; il faut y travailler. Il faut être capable d'établir un bon climat de travail avec les infirmières, les administrateurs de l'hôpital, enfin tout le monde. »

À l'Université de Sherbrooke, le Dr Jean L. Rouleau, chef du département de cardiologie et anciennement de l'équipe du Dr Nadeau, a choisi une autre approche pour étudier le phénomène de la mort subite :

« Nous nous intéressons à l'évaluation, au profil de risques du malade après la manifestation d'un infarctus du myocarde. Trois types de complications majeures peuvent entraîner la mort après un infarctus du myocarde aigu. Il y a d'abord l'insuffisance cardiaque, dont la manifestation dépend en partie de l'ampleur de l'infarctus et aussi de la réaction de la cicatrice à l'infarctus – selon qu'elle se stabilise facilement ou qu'elle se dilate et selon que le ventricule devient gros et gonflé ou qu'il reste d'une taille raisonnablement normale. Un certain nombre de travaux ont déjà été effectués sur le sujet; nous poursuivons actuellement certains travaux fondamentaux sur des animaux et d'autres sur des humains. La deuxième complication majeure consiste en la manifestation d'un nouvel infarctus. Enfin, la troisième complication est la mort subite par arythmie. »

« Ces trois complications sont reliées entre elles; s'il y a de nouveau ischémie, il y a aussi arythmie. Cependant, les malades qui souffrent d'insuffisance cardiaque et d'une dilatation de leur ventricule risquent plus de souffrir d'arythmie; nous tentons donc actuellement d'étudier ce qui arrive à la cicatrice post-infarctus et comment ceci peut influer sur les risques de mort subite et d'arythmie. Il s'agit d'un projet de recherche fondamentale mené sur des rats. Nous faisons également l'essai de divers médicaments, pour tenter de modifier ce risque ou encore la sensibilité du cœur à l'arythmie. Chez les humains, nous nous intéressons également au tissu cicatrisé, à ce qui lui arrive et à la manière dont ces phénomènes sont reliés à l'arythmie et à la sensibilité des malades à l'arythmie et à la mort subite. Nous nous demandons aussi si cette sensibilité peut être modifiée à l'aide de médicaments. »

Le Dr Rouleau examine la cicatrice par échocardiographie, une technique qui, comme l'a expliqué le Dr Korecky (chapitre 9), procède des techniques utilisées par la marine pour repérer les sous-marins. Chez une grande

population, il détermine si la réaction de l'organisme à la dilatation du cœur, dans laquelle interviennent des hormones, est aussi reliée au développement soudain d'une grosse cicatrice, de l'arythmie ou de la mort subite.

« Nous poursuivons également une étude pharmacologique sur le captopril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Il a été prouvé, dans des études sur des animaux et certaines études pilotes sur l'homme, que ce médicament prévient la dilatation du cœur. Nous examinons le processus de dilatation et les facteurs qui le déclenchent et nous tentons d'en déterminer les effets sur l'arythmie et la survie ainsi que le rôle des hormones dans tout cela. »

Le projet est en cours depuis maintenant trois ans et il doit se poursuivre pendant encore deux ans. Il porte sur le plus vaste éventail de malades jamais réunis pour étudier ce problème (522 personnes de tout le pays). Ce projet, qui s'inscrit dans le cadre du programme université-industrie du Conseil de recherches médicales du Canada, est dirigé par l'Université de Sherbrooke, et trois centres hospitaliers des États-Unis y participent, soit l'Hôpital Peter Bent Brigham de l'Université Harvard, l'Hôpital Mount Sinai de New York et l'Hôpital de l'Université du Maryland, à Baltimore.

« Imaginons un infarctus, un gros infarctus. Chez certains malades, il y a réponse hormonale, chez d'autres pas. Chez certains les ventricules se dilatent, chez d'autres pas. Nous essayons de déterminer quel rôle ces hormones peuvent jouer dans la dilatation. Puis, lorsqu'il y a dilatation, certains souffrent d'arythmie et meurent subitement, d'autres pas. Nous voulons donc déterminer également si les hormones interviennent dans ce processus ou si la dilatation est en cause. Enfin, certains malades présentant une dilatation souffrent également d'insuffisance cardiaque et nous ne savons pas si les hormones sont en cause dans ce dernier cas. Nous le croyons, mais cela n'a jamais été démontré. »

Le Dr Rouleau souligne que les données qui sont recueillies vont permettre non seulement d'approfondir nos connaissances sur le processus pathologique, mais elles influeront également sur l'approche de traitement. Il a été prouvé que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont efficaces chez les animaux; cette étude vise à déterminer si d'autres médicaments peuvent aussi être efficaces ou s'ils sont au contraire néfastes.

Il ne s'agit pas de médicaments expérimentaux, mais de composés utilisés en pratique, dont les mécanismes d'action ne sont pas encore entièrement compris. On espère que l'étude permettra de les élucider; par la suite, des essais pourront être effectués sur des malades dans des situations précises, à l'aide de médicaments utilisés seuls ou combinés avec d'autres.

« Il y a bien des choses que nous faisons et que nous ne comprenons pas vraiment, précise Jean Rouleau. Ainsi, les agents bêta-bloquants prolongent la durée de vie, en particulier chez les personnes qui ont souffert d'un infarctus important, mais nous ne savons pas encore pourquoi. Il est difficile d'établir de façon rationnelle un traitement combinant des médicaments si on ne sait pas vraiment comment ils agissent. »

Une autre étude menée à l'Université de Sherbrooke vise à dresser, dans huit centres universitaires, le profil des facteurs de risque de tous les malades qui ont subi une crise cardiaque. Le Dr Rouleau souligne que certains efforts en ce sens ont déjà été faits par le passé, mais que la thrombolyse est venue compliquer la situation; cette technique, qui consiste à utiliser des médicaments pour briser les caillots après un blocage coronarien, a commencé à être utilisée au début des années 1980 et s'est répandue cinq ans plus tard.

« Ce qui était utile auparavant l'est-il encore aujourd'hui ?, demande le Dr Rouleau. Je ne sais pas. La thrombolyse pourrait changer les choses; cette intervention réduit de 30 à 50 p. 100 le taux de mortalité après un infarctus aigu; ainsi, bien des gens qui seraient morts sans cette intervention sont encore vivants. Cela a-t-il des répercussions sur les méthodes que nous utilisions auparavant? Nous évaluons les effets de toutes ces nouvelles techniques et nous tentons de déterminer comment identifier les malades à hauts risques : sont-ils les mêmes qu'auparavant? »

Jean Rouleau est un franco-ontarien qui a fait ses études de médecine à l'Université d'Ottawa où il s'est spécialisé en médecine interne. Il a fait ses études de cardiologie à McGill et a acquis sa formation en recherche cardiovasculaire au *Cardiovascular Research Institute* de l'Université de Californie, à San Francisco. Il a commencé à faire de la recherche fondamentale à l'Hôpital général de Montréal et à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, puis il est allé à Sherbrooke.

Il diffère des autres chercheurs interviewés du fait qu'il n'avait aucun intérêt spécial pour les sciences lorsqu'il était jeune. Il a choisi la médecine parce qu'il voulait aider les gens; il s'est ensuite dirigé en recherche, parce qu'il voulait trouver de meilleurs moyens d'atteindre ce but. Sa curiosité explique en partie son choix, mais c'est surtout pour des raisons humanitaires qu'il a embrassé cette carrière. Il était frustré parce que la majorité des médecins traitaient les malades en suivant des recettes, sans vraiment comprendre l'utilité des médicaments prescrits. Il aime bien faire de la recherche, mais c'est réussir à traiter des malades qui lui apporte la plus grande satisfaction.

[5] Pour obtenir des exemples de traitements médicaux qui ont reçu l'appui de la médecine au départ, puis qui se sont avérés par la suite inutiles ou nuisibles, consulter *Modern Medical Mistakes*, par Edward C. Lambert, M.D., Bloomington and London, Indiana University Press, 1978 et *Great and Desperate Cures*, The Rise and Decline of Psychosurgery and Other Radical Treatments for Mental Illness, par Elliot S. Valenstein, New-York, Basic Books. Inc., 1986.

[6] Valenstein précise : « Au total, environ un million de personnes ont subi un pontage coronarien devenu, en une période extrêmement courte, la chirurgie élective la plus souvent pratiquée aux États-Unis... En 1977, le coût total de ces opérations s'est élevé à environ un milliard de dollars et il a atteint plus de 1,5 milliard en 1985. Si l'on y ajoute les coûts de toutes les industries qui produisent les approvisionnements et l'équipement requis, les sommes investies chaque année s'élèvent à environ 5 milliards de dollars. » Voir aussi chapitre 13.

Comme on l'a vu dans les chapitres précédents, la recherche médicale a permis de développer un vaste éventail de traitements pour les personnes qui souffrent de cardiopathies. Parfois, les malades ont la possibilité de choisir entre plusieurs options. Pour certains, ce sera entre un traitement médical et un traitement chirurgical. Comment les médecins et leurs malades peuvent-ils procéder?

LES ESSAIS CLINIQUES : L'OUTIL PARFAIT?

L'essai clinique randomisé est sans doute l'outil le plus important dont dispose aujourd'hui la médecine pour évaluer la valeur d'un traitement particulier. « Rien n'est parfait », souligne le Dr Martial G. Bourassa, qui a été chercheur principal dans le cadre d'essais majeurs effectués pour l'Institut de cardiologie de Montréal, « mais un essai clinique bien planifié et bien exécuté permet d'éliminer toutes les erreurs systématiques et personne ne doute des résultats. » Le Dr Bourassa et l'Institut de cardiologie de Montréal sont tous deux bien connus du milieu médical international, pour leur participation à des essais cliniques. Un des plus importants fut l'étude sur la chirurgie des artères coronaires, qui a été menée entre 1975 et 1979 dans 11 centres du Canada et des États-Unis. L'Institut de cardiologie de Montréal, avec le Dr Bourassa à sa tête, a été le seul participant du Canada.

« Rien n'est vraiment parfait, mais un essai clinique qui est bien planifié et bien exécuté permet d'éliminer toutes les erreurs systématiques et personne ne doute des résultats. »

Dans le cadre de cette étude, 780 malades souffrant d'un type précis de cardiopathie ont été répartis au hasard en deux groupes, traitement médical ou chirurgical, lors d'un essai organisé par le *National Heart, Lung and Blood Institute* des États-Unis. Le traitement médical, qui prévoyait l'administration de médicaments comme les bêta-bloquants, la nitroglycérine et les nitrates, était le meilleur qui existait à l'époque. Le traitement chirurgical consistait en des pontages coronariens par greffe. L'objectif premier de cette étude était de déterminer les effets des différents traitements sur le taux de survie des malades sur une période de cinq ans; les résultats ont montré que le traitement chirurgical n'augmentait pas le taux de survie, sauf dans des sous-groupes de malades bien précis souffrant d'un dérèglement du ventricule gauche ou d'une atteinte du tronc coronaire gauche. Par comparaison aux malades traités par voie médicale, cette intervention a toutefois amélioré la qualité de vie des malades en atténuant leurs douleurs thoraciques, en améliorant leur capacité de fonctionner et en réduisant leurs besoins en médicaments.

Ce fut l'un des premiers grands essais cliniques sur les pontages coronariens et, comme nous l'avons signalé dans le chapitre qui précède, cette intervention est devenue très populaire, en dépit de son coût élevé. L'étude a toutefois révélé que les malades traités par voie médicale vivaient dans l'ensemble tout aussi longtemps et à un coût moindre. Comme l'expliquent dans leur publication officielle les chercheurs qui ont participé à cette étude : « La décision de procéder ou non à un pontage peut se résumer à se demander si le niveau actuel des symptômes est acceptable pour le malade ».

Une autre étude importante sur les pontages a été menée exclusivement dans les hôpitaux d'anciens combattants américains, et une troisième en Europe. Ces études peuvent difficilement être comparées directement, mais elles ont abouti dans l'ensemble aux mêmes résultats, à savoir que, sur une période de cinq ans, le pontage n'augmente habituellement pas le taux de survie des malades qui souffrent d'une cardiopathie mettant en cause un certain nombre de vaisseaux sanguins, mais dont les ventricules fonctionnent bien. L'intervention chirurgicale peut toutefois améliorer le taux de survie des malades qui présentent un dérèglement du ventricule gauche, un rétrécissement (sténose) du tronc coronaire gauche ou une ischémie grave (carence d'apport sanguin) à l'exercice.

« Les essais cliniques sont importants dans bien des domaines et ils constituent en fait dans certains cas le seul moyen peut-être de déterminer la valeur d'un traitement, précise le Dr Bourassa. L'angioplastie coronarienne, qui est devenue une importante intervention, est un autre exemple. Nous collabo-

rons actuellement avec les *National Institutes of Health* des États-Unis à un essai visant à comparer le pontage et l'angioplastie coronarienne. Il s'agit là encore d'un essai axé sur des malades dont plusieurs vaisseaux sont touchés, et qui vise à déterminer s'il faut commencer par l'angioplastie chez ces malades avant de procéder, au besoin, à la chirurgie ou s'il est préférable d'effectuer la chirurgie d'abord. »

« L'objectif premier est encore de comparer le taux de mortalité sur cinq ans, mais nous examinons également les coûts socio-économiques de ces interventions et la qualité de vie des malades. L'étude a débuté en 1988 et l'inscription des malades se terminera en 1991; les résultats seront publiés en 1994. Au départ, nous étions le seul centre canadien à y participer; depuis, l'Hôpital de Toronto s'est joint à nous. L'étude portera sur 2 400 malades répartis entre 13 centres. Jusqu'à maintenant, environ 200 malades canadiens ont été inscrits et 75 autres seront ajoutés. »

Cette étude porte le nom d'Enquête sur la revascularisation par angioplastie et par pontage. Le Dr Bourassa ajoute qu'au moins trois autres essais cliniques comparant l'angioplastie et le pontage se déroulent actuellement, dont une aux États-Unis et deux en Europe.

L'angioplastie coronarienne a été pratiquée pour la première fois en 1977, mais il a fallu attendre les années 1980 pour que cette intervention commence véritablement à se répandre. Les essais cliniques n'ont commencé qu'en 1987. Au cours des trois premières années, le personnel médical s'est familiarisé avec cette technique et des changements technologiques y ont été apportés; ce n'est que vers le milieu des années 1980 que l'on a jugé que le taux de réussite de cette intervention, par comparaison aux pontages, était suffisamment élevé pour être acceptable et ses risques suffisamment bas. Le taux de réussite est passé d'environ 70 p. 100 au début des années 1980 à 90-95 p. 100 aujourd'hui, et de nouveaux dispositifs et cathéters continuent d'être mis au point.

Dans le cadre de l'étude sur la revascularisation par angioplastie et par pontage, on utilise la technique d'angioplastie avec ballonnet, qui consiste à introduire un petit ballonnet dans le vaisseau sanguin pour réduire l'obstruction en délogeant les plaques de cholestérol. Parmi les autres applications de l'angioplastie, mentionnons l'élimination par voie non chirurgicale d'une section obstruée (artériectomie), l'utilisation du laser pour éliminer une obstruction et l'introduction d'un tuteur endoluminal (support, habituellement métallique, placé à l'intérieur de la lumière de l'artère pour la garder ouverte). Ces

« Je ne suis pas certain que les essais cliniques effectués au Canada sont suffisants, ajoute le Dr Bourassa ... Les NIH insistent beaucoup sur de tels essais depuis maintenant 15 à 20 ans, alors que l'intérêt pour ces essais est assez récent au Canada »

dispositifs sont mis en place à l'aide d'un cathéter. Toutes ces méthodes devront être évaluées en essais cliniques.

L'évaluation des médicaments est un autre domaine où les essais cliniques jouent un rôle important. Un grand nombre de ces essais portent actuellement sur des médicaments thrombolytiques, utilisés pour détruire les caillots sanguins chez les malades qui ont souffert d'une crise cardiaque, sur les anticoagulants et les agents antiagrégants plaquettaires utilisés pour prévenir la thrombose, ainsi que sur les médicaments utilisés pour le traitement de l'insuffisance cardiaque, de l'hypercholestérolémie et de l'hypertension. Certains de ces essais sont parrainés par des entreprises pharmaceutiques et un grand nombre par le Conseil de recherches médicales du Canada et les *National Institutes of Health*. L'Institut de cardiologie de Montréal participe également à certains de ces essais.

Les compagnies pharmaceutiques cherchent surtout à tester l'innocuité des nouveaux produits, afin que ceux-ci puissent être mis sur le marché, ajoute le Dr Bourassa. Il s'agit dans ce cas d'essais à court terme, d'une durée de 3 à 6 semaines. Peu d'entreprises sont vraiment intéressées à participer à de grands essais cliniques. Il y a toutefois une société pharmaceutique qui fait exception et qui participe à un essai sur l'enalapril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine qui est fabriqué par la société Merck, Sharpe et Dohme. Ainsi, cette société a fourni aux NIH, sans obligation aucune, une somme importante pour faire l'essai de ce médicament et les NIH ont eux aussi consenti des fonds. L'Institut de cardiologie de Montréal prend aussi part à cette étude.

L'Institut de cardiologie participe également à un projet qui découle d'une de ses propres découvertes, à savoir que l'athérosclérose peut se développer dans les veines saphènes utilisées pour le pontage par greffe. Ce dernier projet, entièrement financé par les NIH, vise à déterminer si la lovastatine, un hypolipémiant, peut réduire la fréquence de l'athérosclérose.

Le nombre de malades évalués est un facteur important des essais cliniques.

« Il faut avoir suffisamment de malades, précise le Dr Bourassa. Il faut avoir un échantillon assez vaste pour être en mesure de répondre à la question posée et d'éviter toute erreur. La taille de cet échantillon dépend du problème à l'étude. Par exemple, si l'essai vise à étudier le taux de mortalité, il faut avoir suffisamment de malades pour pouvoir déterminer le taux de mortalité dans chacun des deux groupes de traitement. Certaines études portent sur 30 000 à 40 000 malades; c'est le cas notamment des études sur la thrombolyse, où le taux de mortalité est faible. »

Ces études reposent en grande partie sur l'utilisation d'ordinateurs et elles se sont développées principalement au cours des 10 à 15 dernières années. Toutes les données sont recueillies et distribuées par l'entremise de terminaux; même la correspondance entre les participants est acheminée par courrier électronique.

« Je ne suis pas certain que les essais cliniques effectués au Canada sont suffisants, ajoute le Dr Bourassa, qui a été membre du Comité des essais cliniques du Conseil de recherches médicales du Canada, de 1984 à 1989. Les NIH insistent beaucoup sur de tels essais depuis maintenant 15 à 20 ans, alors que l'intérêt pour ces essais est assez récent au Canada, celui-ci étant apparu il y a environ cinq ans, lorsque le Conseil de recherches médicales a mis sur pied le Comité. Cela a donné beaucoup d'élan à ce concept. Il existe cependant peu de centres au Canada qui sont bien équipés pour mener de tels essais, qui exigent d'importantes ressources : biostatisticiens, ordinateurs, bons rapports entre médecins et biostatisticiens et beaucoup d'argent. Les études comme celle portant sur la chirurgie des artères coronaires coûtent de 35 à 40 millions de dollars. Au Canada, nous devons nous débrouiller avec beaucoup moins. »

Martial Bourassa n'a aucune formation officielle en statistique; il a acquis ses connaissances lui-même par la lecture et en discutant avec des biostatisticiens. Il a fait ses études de médecine à l'Université Laval; il est ensuite allé au *Buffalo General Hospital* pour y faire sa médecine interne et au *City of Hope Medical Center* de Los Angeles (Californie) pour ses études en cardiologie. Il a poursuivi sa formation en cardiologie en 1964 à l'Institut de cardiologie de Montréal qui, à l'époque, faisait partie de l'Hôpital Maisonneuve.

« Lorsque j'ai terminé ma médecine au début des années 1960, j'étais principalement intéressé par l'hémodynamique, souligne-t-il. J'ai effectué beaucoup de cathétérismes intra-cardiaques et c'est ici que j'ai effectué les premiers angiogrammes coronariens en 1964-1965. Cette dernière intervention consiste à injecter dans une artère une substance de contraste qui apparaît à la radiographie et qui fournit au cardiologue une vue bidimensionnelle de l'artère. »

En 1976, il décida pour des raisons de santé d'abandonner son mode de vie éreintant qui comprenait la pratique de la médecine, la recherche et des travaux sur les cathétérismes, pour se concentrer uniquement sur les essais cliniques. Cela signifiait pour lui une vie plus ordonnée sans stress excessif, mais ne comportant pas moins de grands défis.

« Un des inconvénients de ce genre de travail est qu'il requiert beaucoup de temps, ajoute Martial Bourassa. Certaines études nécessitent souvent de 8 à 10 ans. » En revanche, les résultats sont habituellement tellement nom-

breux qu'ils permettent de préparer bien des publications importantes. « À titre d'exemple, l'étude sur les chirurgies coronariennes a suscité une centaine d'articles. De plus, vous obtenez la collaboration des meilleurs biostatisticiens du monde. »

Lorsqu'il était jeune, Martial Bourassa n'avait aucun intérêt particulier pour les sciences, mais il lisait beaucoup.

« Je pouvais lire trois ou quatre livres par semaine » dit-il en souriant.

De 1984 à 1988, le Dr Bourassa a été président du Groupe de travail mixte sur l'angioplastie coronarienne de l'Organisation mondiale de la santé ainsi que de la Société et la Fédération internationale de cardiologie. Il a également reçu en 1986 le Grand prix de la Francophonie décerné par l'Académie française de Paris.

CHAPITRE 13

Comme en témoignent les conversations citées dans ce texte, les chercheuses et chercheurs médicaux canadiens traitent chaque jour de questions de vie ou de mort. Leurs découvertes sur les maladies cardiovasculaires influent directement sur la qualité et la durée de vie de milliers de leurs concitoyens et concitoyennes. L'affectation de fonds publics et privés a permis à nos chercheurs de progresser. Le Conseil de recherches

LES SECRETS DU CŒUR

médicales du Canada et les Fondations canadiennes des maladies du cœur représentent les principales sources de financement : en 1989-1990, ces deux organismes ont affecté plus de 42 millions de dollars à la recherche sur les maladies cardiovasculaires. On a toutefois l'impression, après avoir parlé aux personnes qui entreprennent ces recherches, que ces sommes sont insuffisantes pour leur permettre de rester à l'avant-garde dans ce domaine. Il est certain que les fonds disponibles du gouvernement fédéral ne répondent pas aux attentes. Cette année, le CRM dépensera environ 220 millions de dollars dans tous les domaines de recherche, y compris dans celui du cœur. La plus grande partie de cette

« La passion de l'excellence, vouloir être premiers dans certains domaines, prendre des risques...dans l'espoir que quelque chose en résultera, voilà ce qui se passe en recherche ... »

somme est cependant engagée à la poursuite de projets déjà en cours, ce qui ne laisse pas beaucoup de place pour les nouvelles initiatives. En conséquence, 18 p. 100 seulement de toutes les nouvelles demandes de subventions de recherche médicale ont pu être approuvés; ce pourcentage est un des plus bas qui ait jamais été; beaucoup de recherches de qualité ne seront pas entreprises.

À l'échelle internationale, des enquêtes ont montré que la situation du financement de la recherche au Canada n'arrive pas à la hauteur de celle d'autres pays industrialisés. Le Canada a en outre une des plus faibles proportions de scientifiques par habitant, soit 4,4 pour 1 000 travailleurs, par rapport à 8,4 et 6,6 pour le Japon et les États-Unis respectivement.

Selon Yves Morin, le Canada est désavantagé du fait qu'il ne possède pas sa propre industrie pharmaceutique pour mener des recherches coûteuses. « Parmi les pays de la taille du Canada, nous sommes les seuls à être privés d'une telle industrie, précise-t-il. » À son avis, cette situation s'explique par le fait que le Canada a manqué de perspicacité dans le traitement de la protection des brevets. Il y a des limites aux fonds que les gouvernements peuvent allouer à la recherche; on sait qu'il peut en coûter jusqu'à 200 millions de dollars pour mettre au point un nouveau médicament. Le Canada pénalise les sociétés pharmaceutiques par ses lois sur les brevets, alors qu'elles sont les seules à disposer à l'heure actuelle de fonds de recherche qui soient en expansion. Yves Morin ne craint pas que l'industrie privée ait la main mise sur les fonds de recherche, car, dit-il, beaucoup de recherches relèvent des sciences fondamentales et ne risquent donc pas d'être visées par un étroit carcan commercial.

Des chercheurs, cependant, dont Jacques de Champlain, croient que « si nous voulons nous assurer l'entière liberté de nos recherches, le Conseil de recherches médicales du Canada est l'organisme le mieux à même de préserver cette indépendance. Certes, on peut choisir de travailler en collaboration avec des sociétés pharmaceutiques sur des médicaments précis. »

Un manque de fonds n'est pas le seul problème influant sur la recherche cardiovasculaire. Les chercheurs interviewés ont souvent indiqué que sévissait une pénurie, aux cycles supérieurs, d'étudiants désireux de s'engager dans une carrière en recherche, et ceux et celles qui travaillent dans ce domaine en comprennent bien les raisons. Andrew Rankin nous a fait remarquer que si un diplômé des sciences médicales choisit de pratiquer la médecine, au lieu de se lancer dans la recherche, il peut gagner peut-être trois fois plus. Qui plus est, il n'aura pas à présenter une demande de subvention tous les ans, labeur de longue haleine qui, pour reprendre les mots de Rankin, « est extrêmement éprouvant ».

Originaire du Royaume-Uni, Andrew Rankin estime que la situation du Canada n'est pas mauvaise si on la compare à celle de son pays d'origine. « Outre le fait que je préfère travailler au Canada, il n'y a aucune chance en Grande-Bretagne de devenir professeur d'université, alors qu'ici j'avais au moins le choix entre deux ou trois universités. »

Peter Olley montre les résultats d'un sondage effectué auprès des étudiants en médecine de son université : aucun des 120 étudiants qui ont répondu ne désire faire carrière dans la recherche. La même situation se répète chaque année, bien que cette université ait une solide base de recherche. Peter Olley explique aussi que « la durée de la formation ne cesse d'être allongée... un chercheur a déjà atteint la trentaine lorsqu'il termine sa formation. »

Selon John Ledsome, il est difficile de persuader les étudiants de s'engager dans la recherche médicale en partie parce qu'ils ne savent pas ce que c'est, n'y ayant jamais été initiés. Pour remédier à ce problème, dit-il, « on peut soit encourager les étudiants à faire de la recherche avant d'entrer en médecine, soit rendre la recherche plus attrayante ou exiger que ceux qui enseignent la médecine acquièrent une certaine formation en recherche. » On pourrait également rendre le programme de médecine plus flexible, de manière à offrir aux étudiants qui le désirent la possibilité de faire de la recherche; ce serait en quelque sorte un programme combinant médecine et doctorat.

Le Dr Ledsome ajoute que le Conseil de recherches médicales du Canada a mené deux enquêtes au cours des cinq ou six dernières années, l'une sur la formation des chercheurs des professions de la santé, l'autre sur les scientifiques biomédicaux possédant un doctorat. Toutes deux visaient à déterminer les facteurs qui influent ultérieurement sur les intérêts et le succès des chercheurs; dans les deux cas, le principal facteur s'est avéré être l'expérience de recherche qu'ils avaient acquise dans des emplois d'été pendant leurs études de premier cycle.

« C'est tout à fait logique; un travail de ce genre permet d'initier les étudiants à la recherche, explique Ledsome. Ils savent après en quoi elle consiste et ils peuvent décider si cela les intéresse. »

Michael Sole est d'avis que le manque de débouchés constitue un facteur important qui contribue à la baisse du nombre de jeunes intéressés à faire carrière en recherche au Canada.

« Depuis toujours, le département de médecine de l'Université de Toronto n'accorde qu'une ou deux bourses du CRM à des stagiaires en recherche. Pourquoi si peu dans une université de cette envergure? Il s'est avéré que

les possibilités d'obtention d'une bourse de recherche du CRM étaient si minces qu'il ne valait pas la peine de faire une demande. Les étudiants en médecine cherchaient ailleurs ou abandonnaient. La société pharmaceutique ICI Pharma a créé six nouvelles bourses de recherche au département de médecine. La première année, le programme a été lent à démarrer et on n'en a pas trop parlé; nous avons eu un seul boursier du CRM et trois de la ICI Pharma. L'année suivante, le nombre des requérants a doublé : tout le monde avait été informé de ce programme et on savait que six, peut-être huit bourses seraient accordées. Les chances étaient donc bien meilleures. Nous avons eu 26 demandes, ce qui est de beaucoup supérieur à tout ce que nous avions reçu auparavant; au total, huit bourses du CRM et six de la ICI Pharma ont été octroyées, ce qui représente une augmentation de 700 p. 100.

« Voilà qui prouve que c'est le manque de débouchés qui mine l'intérêt de nos jeunes pour la recherche et que, lorsqu'il existe des possibilités, on trouve des jeunes brillants qui satisfont aux normes du CRM et qui sont enthousiastes à l'idée de faire carrière en recherche. Il est vrai que certains choisiront en définitive d'aller en pratique, mais leur initiation à la recherche leur permettra au moins de mieux évaluer de façon critique les développements qui se produisent en médecine. Je suis certain que, tout comme moi qui ai changé de carrière lorsque j'en ai eu l'occasion, d'autres n'hésiteraient pas non plus à le faire. »

Ceux qui choisissent de faire carrière en recherche le font par passion, soutient le Dr Sole. Selon lui, se passionner pour la science compte parmi les caractéristiques primordiales d'une grande nation : « la passion de l'excellence qui nous anime, celle de vouloir être premiers dans certains domaines, de prendre des risques et même de perdre de l'argent à l'occasion dans l'espoir que quelque chose en résultera, voilà ce qui se passe en recherche. »

Le commentaire de Sole rejoint celui de beaucoup d'entre nous lorsqu'il dit : « nous nous intéressons aux arts, mais nous ne célébrons jamais les victoires scientifiques. » Dans ce livre, nous nous sommes fixé comme objectif principal celui de mettre à l'honneur les réalisations de certains scientifiques médicaux canadiens, avec l'espoir que cela pourra en inciter d'autres à devenir les émules de ces chercheurs et à se passionner pour la science.